

LE THIABENDAZOLE

UN NOUVEL ANTIHELMINTHIQUE ACTIF SUR LES VERS RONDS

(A propos de 62 observations)

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 18 Décembre 1963

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Michel TASSEAU

*Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire
Externe des Hospices Civils de Lyon*

Né le 14 Février 1938, à CHARTRES (Eure-et-Loir)



LYON

Imprimerie BOSC Frères
42, quai Gailleton, 42

1963

LE THIABENDAZOLE
UN NOUVEL ANTIHELMINTHIQUE
ACTIF SUR LES VERS RONDS
(A propos de 62 observations)

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 18 Décembre 1963

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Michel TASSEAU

*Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire
Externe des Hospices Civils de Lyon*

Né le 14 Février 1938, à CHARTRES (Eure-et-Loir)



LYON

Imprimerie BOSC Frères
42, quai Gailleton, 42

1963

UNIV.
BLISTHEEK
LEIDEN

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

PERSONNEL DE LA FACULTE

Doyens honoraires	M. J. LEPINE, Membre de l'Institut. M. H. HERMANN, Correspondant de l'Institut.
Doyen	M. J.-F. CIER.
Assesseurs	MM. M. LEVRAT et L. REVOL.
Professeurs Honoraires : MM. COLLET, GUIART, PATEL, LEPINE, TRILLAT, MOURIQUAND, MAZEL, GARIN, GATE, MARTIN, GABRIELLE, SANTY, DUCLOS, GUILLEMINET, HERMANN, ROCHET.	

PROFESSEURS

Clinique urologique	MM. CIBERT. PONTTHUS (dét. à Bey- routh).	Clinique traumatologique des membres	MM. CREYSSEL. DARGENT. GUICHARD.
Physique biologique		Clinique carcinologique ..	
Clinique neuro-psychiatri- que et hygiène mentale	DECHAUME.	Anatomie pathologique ..	
Chimie organique et toxi- cologie	CHAMBON.	Pathologie générale et ex- périmentale	GIRARD Paul.
Clinique chirurgicale B ..	WERTHEIMER.	Anatomie	LATARJET.
Clinique médicale B	PAUPERT- RAVAULT.	Pathologie chirurgicale ..	PEYCELON.
Clinique et prophylaxie cardio-vasculaires	FROMENT.	Thérapeutique	GIRARD Marcel.
Clinique médicale C	CROIZAT.	Pathologie médicale	VACHON.
Chimie biologique et médi- cale	ENSELME.	Physio-pathologie des voies respiratoires	GALY.
Clinique chirurgicale A ..	MALLET-GUY.	Radiologie	PAPILLON.
Pharmacie galénique	REVOL.	Clinique des maladies in- fectieuses	JEUNE.
Clinique gynécologique ..	POLLOSSON.	Hydrologie thérapeutique, climatologie et écologie sociale	GONIN.
Clinique obstétricale	PIGEAUD.	Bactériologie	MONNET.
Médecine du travail	BOURRET.	Physiologie et pathologie obstétricales	BANSSILLON.
Clinique médicale A	LEVRAT.	Physiologie B	CHATONNET.
Hygiène et action sanitaire et sociale	SOHIER.	Clinique endocrinologique.	GUINET.
Botanique et cryptogamie.	NETIEN.	Clinique de chirurgie or- thopédique	TRILLAT.
Clinique chirurgicale C ..	BERTRAND.	Clinique stomatologique ..	FREIDEL.
Chimie analytique phar- maceutique	BADINAND.	Clinique de chirurgie et d'orthopédie infantiles .	MARION Joseph.
Pharmacie chimique et pharmacologie	DREVON.	Matière médicale et légis- lation pharmaceutique .	DORCHE.
Médecine légale et déonto- logie	ROCHE.	Histologie et embryologie.	DUMONT Louis.
Parasitologie et pathologie exotique	COUDERT.	Chimie	PERROT.
Clinique d'oto-rhino-laryn- gologie et d'audio-pho- nologie	MOUNIER- KUHN.	Physiologie A	CIER J.-F.
Clinique ophtalmologique .	PAUFIQUE.	Thérapeutique chirurgicale et chirurgie opératoire.	PERRIN J.
Clinique de dermatologie, syphiligraphie et aller- gologie	THIERS.	Clinique de chirurgie car- diaque	MICHAUD Pierre
Clinique de pneumo-phti- siologie	BRUN.	Clinique médicale infantile et hygiène du premier âge	X...
		Biologie médicale et phar- macodynamie	X...

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Physique nucléaire appliquée à la médecine	MM. BERGER.
Bactériologie	BERTOYE.
Neuro-chirurgie	MANSUY.
Chimie pharmaceutique	COLLET.
Clinique de pédiatrie	SARROUY.
Climatologie	LACROIX.
Clinique chirurgicale propédeutique	LIARAS.
Neuro-chirurgie	LEQUIRE.
Médecine générale	REVOL.
Thérapeutique chirurgicale	GOINARD.

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Parasitologie	MM. ROMAN.
Pharmacie chimique et pharmacologie	CIER André
Anatomie pathologique	FEROLDI.
Physique biologique	MORET.

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES TITULAIRES

Chimie biologique	MM. CREYSEL Roger	Pathologie expérimentale	MM. JOUVET.
Hygiène	THIVOLET.	Médecine générale et thé-	
Parasitologie	GARIN.	rapeutique	LEJEUNE.
Electro-radiologie	PINET.	Stomatologie	de MOURGUES
Botanique et cryptogamie	ODDOUX.		F
Chimie analytique	de SOLLIERS.	Maladies infectieuses	NAUSSAC.
Médecine du travail	TOLOT.	Chirurgie générale	REBOUILLAT.
Médecine générale	DESPIERRES.	Pédiatrie	ROMAGNY.
Neuro-psychiatrie	GUYOTAT.	Médecine générale	DELAHAYE J.P.
Chirurgie générale	DESCOTES.	Anesthésiologie	DELEUZE R.
Physique biologique	PEYRIN.	Electroradiologie diagnostic	
Anatomie pathologique	TOMMASI.	et thérapeutique	GIRAUD M.
Electro-radiologie	BUFFARD.	Anesthésiologie	MICHEL.

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES STAGIAIRES

Anatomie	MM. DUROUX.	Chimie analytique	MM. MALLEIN.
Thérapeutique	BRETTE.	Hygiène	RIFFAT.
Anatomie	BOUCHET.	Biologie médicale et phar-	
Hématologie	FAVRE-GILLY.	macodynamie	FAUCON.
Histologie et embryologie	GIROD.	Physiologie	FLANDROIS.
Chimie biologique	GRAS.	Bactériologie	VIALIER-
			RAYNARD.

AGREGES EN EXERCICE

Obstétrique	MM. BURTHIAULT.	Chirurgie générale	MM. SAUBIER.
Pédiatrie et puériculture	FRANÇOIS.	Neuro-psychiatrie	SCHOTT.
Oto-rhino-laryngologie	GIGNOUX.	Neuro-chirurgie	ALLEGRE.
Chirurgie générale	GUILLEMIN.	Electro-radiologie	CHASSARD.
Chirurgie générale	JAUBERT-	Orthopédie	FAYSSE.
	DE-BEAUJEU.	Oto-rhino-laryngologie	GAILLARD.
Chirurgie générale	MARION Pierre.	Médecine générale	GARDE.
Médecine générale	PLAUCHU.	Ophtalmologie	HUGONNIER.
Médecine générale	PONT.	Pneumo-phtisiologie	KALB.
Chirurgie générale	SAUTOT.	Médecine générale	LARBRE.
Médecine générale	TRAEGER.	Chirurgie générale	MARET.
Médecine générale	VIGNON.	Médecine générale	MORNEX.
Ophtalmologie	BONAMOUR.	Médecine générale	NORMAND.
Médecine légale	COLIN.	Médecine générale	PERRIN André
Dermatologie	COLOMB.	Pédiatrie et puériculture	BETHENOD.
Chirurgie générale	de MOURGUES	Stomatologie	DUMAS.
	Georges.	Médecine générale	FRIES.
Médecine générale	DEVIC.	Obstétrique	GARMIER.
Obstétrique	DUMONT	Médecine générale	LAMBERT.
	Martial.	Chirurgie générale	MICHOULIER.
Urologie	DURAND.	Médecine générale	NOEL.
Chirurgie générale	FRANCILLON.	Médecine générale	ROBERT.
		Orthopédie	SCHNEPP.

EXAMINATEURS DE LA THESE

Président : J. COUDERT ; *Assesseurs* : MM. GARIN,
RIFFAT et FAUCON.

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner ni approbation, ni improbation.

A MES PARENTS

A MES FRERES

A MES SŒURS

A MONSIEUR LE DOCTEUR HAYE



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. COUDERT

*Professeur de Parasitologie à la Faculté Mixte de Médecine
et de Pharmacie de Lyon*

Il nous a accueilli dans son laboratoire et nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Qu'il veuille accepter l'expression de toute notre reconnaissance et de notre respect.

A NOS JUGES :

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ GARIN

Il nous a inspiré ce travail dont il a fourni la plus grande partie des observations et nous a guidé avec la plus grande bienveillance.

Qu'il veuille bien trouver ici le témoignage de notre reconnaissance.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ RIFFAT

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ FAUCON

Nous les remercions de l'honneur qu'ils ont bien voulu nous faire en acceptant de nous juger.

A LA MÉMOIRE DE
MONSIEUR LE PROFESSEUR BERNHEIM

A NOS MAÎTRES DE L'EXTERNAT DES HOPITAUX DE LYON :

MONSIEUR LE DOCTEUR CHASSAGNON

MONSIEUR LE DOCTEUR TOURAINÉ

MONSIEUR LE PROFESSEUR PIGEAUD

MONSIEUR LE DOCTEUR SOUSTELLE

MONSIEUR LE PROFESSEUR BERTOYE

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ FRANÇOIS

MONSIEUR LE DOCTEUR LARBRE

A MONSIEUR LE MÉDECIN GÉNÉRAL INSPECTEUR BORON

*Professeur Agrégé du Val-de-Grâce
Directeur de l'Ecole du Service de Santé Militaire
et de l'Hôpital Militaire d'Instruction Desgenettes*

A MONSIEUR LE MÉDECIN COLONEL CAMELIN

*Professeur Agrégé du Val-de-Grâce
Médecin-Chef de l'Hôpital Militaire d'Instruction Desgenettes
Sous-Directeur de l'Ecole du Service de Santé Militaire*

A MONSIEUR LE MÉDECIN COMMANDANT BONJEAN

A MONSIEUR LE MÉDECIN COMMANDANT ROUMAGOUX

Ils ont bien voulu nous aider dans la
réalisation de ce travail.

Qu'ils nous permettent de les remercier.

A MADAME SIMON

Qui a eu la gentillesse et la patience
de nous faire profiter de sa grande expérience.

A MES CAMARADES DE L'ÉCOLE DU SERVICE DE SANTÉ MILITAIRE

INTRODUCTION

En matière d'helminthologie, la thérapeutique a donné lieu à de multiples espoirs, souvent suivis de désillusions, comme en atteste la longue liste des substances employées. Certes, les médicaments employés n'étaient pas dénués d'action sur l'hôte, mais leur toxicité rendait leur emploi délicat. Efficacité et toxicité allaient de pair, justifiant un certain pessimisme en thérapeutique antihelminthique, qui d'ailleurs persiste encore.

Depuis quelques années, un progrès important est en train de s'accomplir. Des médicaments dont l'action s'exerce probablement en un point précis du métabolisme du parasite traité sont découverts. Ces médicaments sont caractérisés par une efficacité souvent très grande, voisine de 100 %, un champ d'action assez étroit, s'adressant à une seule espèce et, conséquence de cette spécificité, une toxicité négligeable vis-à-vis de l'homme.

Le MK 360 ou THIABENDAZOLE (1) est un nouvel antihelminthique dérivé de l'imidazole, étudié depuis quelques années. Fait important, il passe la barrière digestive et peut donc exercer son action à la fois dans le tube digestif et dans toute l'économie.

Dans une première étape, pré-clinique, ce médicament étudié au laboratoire et expérimenté en médecine vétérinaire, s'est révélé très efficace sur un grand nombre d'helminthes et surtout sur les Nématodes. Il s'est également montré peu toxique et de maniement facile.

Ces résultats ont ouvert la porte à l'expérimentation humaine.

Depuis 1961, une expérimentation clinique est effectuée à Lyon par le Professeur Agrégé Garin. Les observations recueillies, jointes aux résultats publiés dans la littérature

(1) Laboratoires Merck, Sharp and Dohme.

médicale mondiale, permettent déjà de dresser un bilan et de tirer des conclusions.

Après avoir exposé les propriétés physico-chimiques, le métabolisme, les résultats obtenus sur les animaux, et les études de toxicité aiguë et chronique, nous présenterons l'action de ce médicament chez l'homme à travers les publications de la littérature et les résultats de l'expérimentation lyonnaise.

Cette action chez l'homme sera d'abord envisagée de façon analytique, en confrontant notre nouvelle arme thérapeutique avec le plus grand nombre de parasites possible.

Des données ainsi recueillies, nous chercherons à dégager ensuite un point d'impact électif de ce médicament.

Tel est l'objet de ce travail, étape dans l'étude d'un nouvel antihelminthique sur lequel il semble qu'on puisse fonder les plus grands espoirs.

PREMIERE PARTIE

L'ETAPE PRE-CLINIQUE

DONNEES PHYSICO-CHIMIQUES

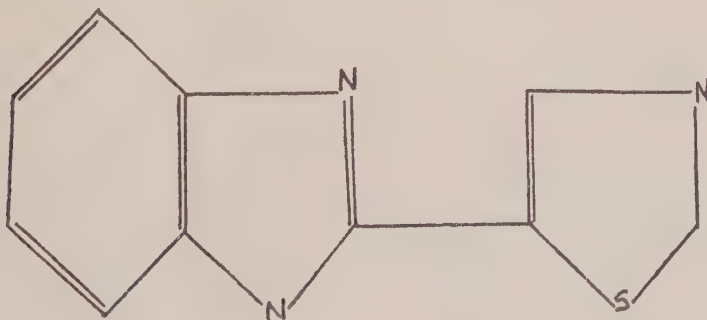
Le MK 360 ou THIABENDAZOLE est une substance blanche, cristalline, dépourvue d'odeur et de goût. Il est très peu soluble dans l'eau, mais peut être rendu dispersible. Fonction du pH, sa solubilité est maximum à pH 2, donnant alors une solution à 0,5 %. Il est légèrement soluble dans les alcools, les esters et les solvants chlorés. Il est soluble dans le diméthylformamide.

C'est un composé stable, en phase solide comme en phase liquide.

La formule brute s'écrit : C₁₀ H₇ N₃ S.

Le poids moléculaire est 201,3.

La formule développée : 2—(4'—thiazolyl)—benzimidazole. C'est un composé chimique hétérocyclique, obtenu par liaison du benzimidazole au thiazole.



Le médicament est présenté sous forme d'une suspension sucrée destinée à l'usage oral et contenant :

— thiabendazole	1 g
— acide sorbique	0,0025 g
— méthylparaben (Codex des Etats-Unis)	0,0025 g
— essence de guimauve	0,00335 ml
— sorbitol à 70 % (Codex des Etats-Unis)	1,5 ml
— eau distillée	5 ml

METABOLISME

Le métabolisme du MK 360 fut étudié par le Laboratoire de Recherche de l'Institut Merck, Sharp et Dohme, chez le Mouton, après administration orale de drogue radioactive, à la dose de 50 milligrammes par kilogramme de poids, qui est la dose curative standard.

La radioactivité est mesurée dans le sang, les urines, les fèces et les tissus (foie, rein, poumon, cœur...).

Fait important, le MK 360 est absorbé en grande partie au niveau du tube digestif. La concentration sanguine atteint son maximum vers la huitième heure après l'ingestion et décroît très lentement jusqu'au septième jour.

75 % de la drogue est éliminé par les urines, après avoir été glycuco-conjugué. 14 % est éliminé avec les fèces. Au total, 87 à 92 % de la dose ingérée est excrété dans les 96 heures suivant l'ingestion.

Enfin, des traces de MK 360 ont pu être décelées dans les tissus, jusqu'au seizième jour dans les poumons, le foie, les muscles et le cœur.

Dans le tissu musculaire, la concentration atteint deux gammas par gramme de tissus à la sixième heure, et 0,13 gamma au seizième jour. Aucune trace n'est retrouvée au vingt-quatrième jour. Ces chiffres sont obtenus après ingestion d'une seule dose de 50 mg/kg.

EXPERIMENTATION ANIMALE

L'étendue du spectre anthelminthique et la détermination de la dose efficace apparaissent à la lecture des travaux vétérinaires effectués par le Laboratoire de Recherche de l'Institut Merck, Sharp et Dohme, ainsi que d'autres publications parues dans la littérature vétérinaire mondiale.

Expérimentation du M K 360 chez le mouton

L'un des travaux concerne neuf troupeaux de Moutons, soit 241 agneaux de deux à cinq mois et 499 brebis, vivant dans sept fermes de Pensylvanie et de Virginie.

Une partie de ces animaux est traitée par le MK 360, donné en suspension, par voie orale, aux doses de 12,5, 25, 50 et 100 milligrammes par kilogramme de poids, et en une prise unique.

Le reste des animaux reçoit une dose uniforme de 25 grammes de Phénothiazine.

L'effet de la thérapeutique est jugé selon deux critères :

a) LE NOMBRE D'ŒUFS D'HELMINTHE PAR GRAMME DE FÈCES, calculé avant le traitement, et les septième, vingt-huitième et cinquante-sixième jours après. La méthode utilisée est celle de Stoll et Hausheer.

b) LA COURBE DE POIDS, d'après les pesées effectuées avant le traitement, puis quatre et huit semaines après.

Avant l'expérience, les animaux sont parasités par :

a) surtout les Nématodes appartenant aux genres suivants : Trichostrongylus, Haemonchus, Bunostomum, Œsophagostomum Strongyloïdes, Nematoridus, Trichuris, Chabertia, Cooperia, Ostertagia ;

b) et un Cestode du genre *Moniezia*.

Les résultats de cette expérience sont résumés dans le tableau suivant :

TABLEAU I

Drogue	Dose	Pourcentage de réduction du nombre d'œufs par gramme de fèces (moyenne)			Gain de poids en pourcentage par rapport aux animaux traités par la Phénothiazine
		Jour +7	Jour 28	Jour 56	
PTZ	25 g	72	+ 69	+35	
M K 360	12,5 mg/kg	43	+176	10	+ 47
M K 360	25 »	92	59	65	+ 45
M K 360	50 »	97	66	81	+ 43
M K 360	100 »	99	90	73	+ 34

Il apparaît ainsi que le M K 360 est efficace aux doses de 25, 50 et 100 milligrammes par kilogramme de poids.

Au septième jour le nombre des œufs est diminué de 92 à 99 %.

Au vingt-huitième jour il reste diminué de 59 à 90 %.

Au cinquante-sixième jour, de 65 à 75 %.

La Phénothiazine entraîne une diminution moins importante de 72 % au septième jour, réduction qui ne persiste pas au vingt-huitième jour (au contraire, augmentation de 69 %) ni au cinquante-sixième jour (augmentation de 35 %).

D'autres travaux ont montré que le spectre d'action du M K 360 affecte au moins treize espèces de Nématodes du Mouton :

Trichostrongylus axei, *Trichostrongylus colubriformis*, *Trichostrongylus vitrinus*, *Haemonchus contortus*, *Ostertagia circumcincta*, *Cooperia curticei*, *Cooperia onchophora*, *Nematodirus spathiger*, *Bunostomum trigonocephalum*, *Strongyloides papillosus*, *Chabertia ovina*, *Oesophagostomum columbianum*, *Trichuris ovis*.

Les doses efficaces sont calculées pour certains Nématodes du Mouton.

TABLEAU II

Parasite	Dose orale unique de MK 360 en milligrammes par kilo de poids		
	ED 50	ED 80	ED 95
Trichostrongylus	0,3	0,3	16
Oesophagostomum	11	24	35
Hæmonchus	23	36	45
Cooperia	20	41	57
Bunostomum	15	39	63
Nematodirus	31	53	69
Ostertagia	18	45	76

ED 50 : dose efficace 50.

Le MK 360 s'est montré d'une grande efficacité sur les strongyloïdes du Mouton. Une dose d'environ 20 mg/kg/jour, donnée pendant quatre semaines, déparasite totalement les moutons porteurs d'une infestation naturelle ou expérimentale.

J. Guilhon met en évidence chez des brebis l'action ocytocyque et antihelminthique du MK 360 sur la Petite Douve. Les œufs éliminés sont beaucoup plus abondants après le traitement, mais 60 % à 93 % d'entre eux sont plus ou moins clairs. Ensuite, les œufs disparaissent progressivement des fèces. Un témoin autopsié 46 jours après le début de l'expérience renfermait dans les canalicules hépatiques plus de 3.000 petites douves vivantes. Aucun des 9 moutons traités et sacrifiés entre 4 et 30 jours après le traitement n'a présenté plus de 12 petites douves vivantes, et sur les 9 sujets, quatre n'en contenaient plus dans leur foie ni dans la vésicule biliaire. Les doses administrées allaient de 50 à 500 mg/kg en une seule prise.

Expérimentation du M K 360 chez les bovins et les chèvres

La drogue se montre efficace contre les parasites identiques à ceux du Mouton ou étroitement apparentés.

Expérimentation du M K 360 chez le cheval

Le médicament assure l'élimination des grands et petits strongles et des oxyures adultes à la dose de 24 à 48 mg/kg

de poids. Les *Ascaris* adultes et les formes larvaires des oxyures sont éliminés par une dose de 96 mg/kg.

Chez le Porc.

Le MK 360 est actif contre l'ascaridiose (*Ascaris suum*) naturelle et expérimentale, et en particulier diminue les lésions anatomo-pathologiques créées par les larves au niveau du poumon et du foie.

Campbell et Cuckler ont montré l'efficacité du Thiabendazole sur la Trichinose expérimentale du Porc.

Chez le Chien.

La drogue est active contre :

— l'ankylostomose (*Ancylostoma* sp.) ;

Réduction du nombre d'œufs : 72 % à la dose de 50 mg/kg ; 93 % à la dose de 100 mg/kg ;

— la trichocéphalose (*Trichuris* sp.) :

Réduction du nombre d'œufs : 64 % à la dose de 50 mg/kg ;

— l'ascaridiose (*Toxocara canis*) :

Réduction du nombre d'œufs : 77 % à la dose de 100 mg/kg.

Chez le Rat et le Poulet.

La drogue est active contre deux ténias :

— *Hyménolépis diminuta* chez le Rat.

— *Raillietina cesticillus* chez le Poulet.

Nous avons essayé d'expérimenter à Lyon le MK 360 contre *Strongyloides ratti*. Le Professeur Roman a bien voulu nous donner une souche de ces parasites ainsi que la technique à employer. Malheureusement, la transmission de ces anguillules à deux Rats blancs n'a pas abouti à l'infestation de ces animaux.

Action in vitro.

L'effet larvicide du MK 360 est manifeste in vitro à la concentration de 10^{-5} gammas par millilitre.

Conclusion.

L'expérimentation animale met en évidence :

— l'efficacité du Thiabendazole qui, employé à la dose unique d'environ 50 mg/kg, diminue de façon importante la production des œufs d'helminthes ;

— l'étendue de son spectre antihelminthique, affectant de nombreux Nématodes, quelques Cestodes et un Trématode ;

— une particulière sensibilité de la strongyloïdose vis-à-vis de ce traitement ;

— l'innocuité du MK 360.

TOXICITE DU THIABENDAZOLE CHEZ L'ANIMAL

Nos connaissances sur la toxicité du MK 360 sont tirées du rapport d'expertise de l'Institut Merck, Sharp et Dohme.

Toxicité aiguë : détermination de la DL 50.

La DL 50 varie selon la voie d'introduction :

a) *Détermination de la DL 50 par voie orale* (MK 360 - base).

TABLEAU III

Voie d'administration	Animal	Toxicité (g/kg)		
		DL 0	DL 50	DL 100
Orale	Souris	1,47	3,81	10
Orale	Rats	1,00	3,33	10
Orale	Lapins	1,70	3,85	

b) *Détermination de la DL 50 par voies intra-veineuse et intra-péritonéale* (MK 360 - chlorhydrate).

TABLEAU IV

Voie d'administration	Animal	Toxicité (g/kg)		
		DL 0	DL 50	DL 100
orale	Souris	1,80	2,40	3,20
I.P.	Souris	0,32	0,43	0,56
I.V.	Souris	0,12	0,15	0,18
orale	Rats	1,80	3,60	5,60
I.P.	Rats	1,00	1,85	3,20
I.V.	Rats	0,10	0,13	0,18

De ces données, il ressort que le Thiabendazole est bien toléré. L'indice thérapeutique est bon, si l'on tient compte que la dose efficace est de l'ordre de 50 milligrammes par kilogramme de poids, alors que la Dose Léthale 50 est supérieure à trois grammes par kilogramme de poids chez les animaux expérimentés.

Aux fortes doses, l'animal est frappé de narcose et meurt, probablement d'insuffisance respiratoire. Les animaux qui survivent à ces très hautes doses perdent initialement du poids, puis redeviennent normaux en quelques jours.

Toxicité chronique

Chez le Rat, le MK 360 en doses orales de 100 milligrammes par kilogramme quotidiennement répétées pendant 180 jours ne donne aucun signe apparent de toxicité. Des doses plus élevées, de 200 et 400 milligrammes par kilogramme de poids corporel, provoquent une stagnation de la courbe de poids, sans autre effet.

Chez le Mouton, l'administration quotidienne de MK 360, pendant 114 jours, ne donne aucun trouble à la dose de 50 milligrammes par kilogramme de poids corporel. A la dose de 100 mg/kg, deux Moutons sont morts, d'infection semble-t-il. Des doses plus élevées, de 200 et 400 milligrammes par kilogramme, entraînent l'inanition, puis la mort.

Chez le Chien, on observe un effet émétisant, surtout aux doses élevées, et quand l'animal a mangé. Cet inconvénient disparaît si l'on repousse l'horaire du repas (par exemple, administration de la drogue à neuf heures et repas à quatorze heures). Cependant, les Chiens ont toléré pendant 65 jours une dose journalière de 200 milligrammes par kilogramme de poids, sans présenter aucun signe apparent de toxicité.

Quand la drogue est donnée à dose toxique, puis ensuite retirée, les animaux récupèrent rapidement et complètement. Ceci a été observé chez le Rat, après trois mois de traitement. Ainsi les effets toxiques produits par l'administration répétée de MK 360 paraissent complètement réversibles avec l'arrêt de l'intoxication.

Les contrôles hématologiques (Numération globulaire, formule leucocytaire, hémocrite, vitesse de sédimentation, taux d'hémoglobine) et biochimiques (Sang : urée, fibrinogène, glycémie, cholestérol total, libre et estérifié, protéines totales, albumine, globuline, phosphore, phosphatases alcalines. Urines : diurèse, densité, pH, hématies, glucose, bilirubine, protéines, créatinine) ont dans l'ensemble prouvé l'innocuité du MK 360 dans ces domaines. Chez le Rat et le Mouton, l'administration répétée de très fortes doses amène une légère anémie et une petite leucocytose avec éosinophilie et lymphocytose. Ces modifications observées dans le sang périphérique sont réversibles. La seule constatation biochimique anormale est une légère élévation des phosphatases alcalines, qui fut d'ailleurs également retrouvée chez des contrôles non traités, et une tendance à l'hypoglycémie (peut-être due à l'inanition).

La pression sanguine, la fonction respiratoire et l'électrocardiogramme ne sont pas perturbés chez des Chats et des Chiens qui ont reçu jusqu'à quatre grammes de Thiabendazole par kilogramme de poids corporel.

Chez la *Souris*, une dose de 150 milligrammes par kilogramme de poids environ, donnée tous les jours pendant deux générations, n'entrave pas la reproduction ni la croissance.

Enfin des examens anatomopathologiques ont montré, après autopsie de 300 Rats et de 30 Moutons :

— une hypoplasie modérée de la moelle osseuse, réversible après l'arrêt du traitement ; cette anomalie est notée chez le Rat avec des doses répétées de 400 milligrammes par kilogramme de poids corporel et plus, et chez le Mouton à partir de 200 milligrammes ;

— une stéatose hépatique modérée, seulement constatée chez le Mouton ;

— une diminution de la substance colloïde des vésicules thyroïdiennes, faisant penser à une stimulation de la thyroïde par la drogue.

DEUXIEME PARTIE

**EXPERIMENTATION CLINIQUE DU THIABENDAZOLE
DANS LA LITTERATURE MONDIALE**

Mises à part nos observations lyonnaises que nous étudierons ultérieurement, les résultats de l'expérimentation du Thiabendazole chez l'homme sont puisés dans des travaux étrangers, très récents, et concernent essentiellement trois parasitoses : l'aiguillulose, l'ankylostomose et l'ascaridiose.

I. — Expérimentation du Thiabendazole dans l'anguillulose

Début 1963, K.H. Franz rapporte les résultats obtenus au Libéria dans le traitement de la strongyloïdose par cette nouvelle médication.

Les sujets traités, au nombre de 88, sont tous de race noire, âgés de un à soixante ans, et appartenant aux deux sexes.

Le résultat thérapeutique est jugé satisfaisant quand les contrôles coprologiques montrent l'absence de larve à des examens successifs, de nombre variable selon la coopération du malade. Il y eut toujours au moins cinq examens de selles successifs, consistant en méthodes de concentration et parfois coprocultures.

Le médicament est administré par voie orale, soit en une seule prise, soit deux jours de suite.

Les résultats sont consignés dans le tableau n° V.

TABLEAU V

EFFET DU TRAITEMENT AU THIABENDAZOLE SUR DES MALADES INFESTES PAR STRONGYLOIDES STERCORALIS

Groupe	Age	Nombre de cas traités	Dose en mg/kg	Nombre de réponses satisfaisantes
I Capsules	3,5 à 40	9 10	38,9 à 48,7 50,1 à 153,5 dose unique	6 10
II Suspension	1 à 55	1 41	48,7 50 à 61,3 dose unique	0 39
III Capsule ou suspension	1,5 à 60	28	25 à 36,7 deux jours	28

Cinquante-cinq réponses thérapeutiques satisfaisantes s'observent sur soixante et un malades recevant une dose unique de 38,9 à 153,5 mg/kg. Les doses égales ou supérieures à 50 mg/kg sont très efficaces. Le nombre des larves diminue d'au moins 68 % dans les cas considérés comme des échecs.

Vingt-huit malades recevant deux jours de suite une dose de 25 à 36,7 mg/kg ont tous donné une réponse thérapeutique satisfaisante.

Il est également constaté chez les malades polyparasités que l'élimination des œufs de *Trichocéphale* diminue.

L'auteur conclut à l'efficacité du Thiabendazole et donne sa préférence à la prise de 30 mg/kg deux jours de suite, qui assure le maximum d'efficacité et le minimum d'effets secondaires.

II. — Expérimentation du Thiabendazole dans l'ankylostomose et l'ascaridiose

Bui-Quoc-Huong, N.P. Buu-Hoi, Tran-Lu-Y, Tang-Nhiep, Nguyen-Van-Dich et Vu-Dinh-Minh ont examiné l'activité antihelminthique du Thiabendazole chez l'homme dans l'ankylostomose et dans l'ascaridiose. Ces résultats ont été publiés en 1962.

Ces essais concernent 40 malades, âgés de 14 à 67 ans, dont les trois quarts sont porteurs d'ankylostomes, le reste étant infesté par l'*Ascaris*.

Le MK 360 est administré par voie orale, selon trois modalités :

- dose unique de 25 mg/kg ;
- dose unique de 50 mg/kg ;
- dose journalière de 25 mg/kg pendant deux jours consécutifs.

La recherche des parasites et la numération de leurs œufs sont effectuées dans les selles avant la cure, et après la cure, une fois tous les trois jours selon la technique suivante : la veille du prélèvement, on donne au malade dix grammes de sulfate de magnésie ou de sulfate de soude afin de rendre les selles pâteuses. Le lendemain matin, la première selle est

prélevée et enrichie de la façon suivante : un échantillon de 0,5 cm³ est mélangé dans un tube à hémolyse avec 4,5 cm³ de solution isotonique de ClNa additionnée de formol et de ClZn ; on centrifuge pendant dix minutes à 2.000 tours, prélève la couche surnageante à la pipette, et effectue la numération à la cellule de Nageotte.

Les résultats sont classés de la façon suivante :

a) *Résultats excellents* : ils correspondent à la disparition complète des parasites et de leurs œufs, à la suite d'au moins deux examens coprologiques successifs.

b) *Résultats bons* : disparition des parasites et diminution considérable du nombre des œufs à la suite d'au moins deux examens coprologiques successifs.

c) *Résultats moyens* : disparition des parasites et diminution significative du nombre des œufs.

d) *Résultats nuls* : pas d'effet sur la parasitose.

Des résultats classés comme excellents ont été enregistrés dans plus de 85 % des cas d'ankylostomose étudiés.

L'efficacité de la drogue est légèrement plus importante aux doses uniques de 50 mg/kg et aux doses répétées deux jours de suite de 25 mg/kg qu'à la dose unique de 25 mg/kg.

On observe une baisse plus ou moins rapide de l'éosinophilie et une réparation rapide de l'anémie dans les dix jours qui suivent la cure.

80 % de succès sont obtenus dans l'ascaridiose, et les résultats sont aussi bons à la dose de 25 mg/kg unique, qu'à celle de 50 mg/kg.

Enfin, dans une observation, constatation est faite de la disparition de kystes d'*Entamoeba coli* après administration de la drogue.

Les auteurs estiment qu'étant donné le pourcentage élevé des résultats complets obtenus et la facilité de l'administration, le Thiabendazole mérite d'être étudié sur une plus large échelle, car il est possible que ce produit soit un moyen efficace de traitement de masse dans les régions à fort pourcentage d'helminthiases.

III. — Conclusion

La littérature mondiale met en évidence l'intérêt du Thiabendazole, sur le plan de l'efficacité, dans au moins trois parasitoses :

- l'anguillulose : 95 % de succès ;
- l'ankylostomose : 85 % de succès ;
- l'ascaridiose : 80 % de succès.

Excepté pour l'ascaridiose, qui répond à une dose unique de 25 mg/kg aussi bien qu'à 50 mg/kg, le maximum de succès est assuré par la répétition, deux jours de suite, d'une dose de 25 à 30 mg/kg, ou encore par une dose unique de 50 mg/kg.

Enfin, signalons dès à présent l'existence d'effets secondaires constatés par les expérimentateurs, surtout observés aux doses égales et supérieures à 50 mg/kg.

TROISIEME PARTIE

L'EXPERIMENTATION CLINIQUE LYONNAISE
NOS OBSERVATIONS

GENERALITES

L'expérimentation clinique lyonnaise, commencée le 18 novembre 1961, a concerné soixante malades qui se répartissent comme suit :

Oxyuroses	39
Anguilluloses	6
Ankylostomoses	6
Trichocéphaloses	7
Téniasis	4
Hydatidose	1
Distomatose	1
Protozooses	3
Total	67

Certains cas de polyparasitisme expliquent que le nombre des parasitoses soit supérieur à celui des malades.

Le recrutement s'est effectué surtout parmi les malades de la Consultation de Parasitologie de l'Hôpital de la Croix-Rousse (Docteur Garin), et, moins souvent, dans divers services hospitaliers de Lyon.

Schématiquement, la conduite de l'expérimentation lyonnaise obéit aux lois suivantes :

Le Thiabendazole est donné par voie orale, sous forme de suspension ou capsule, soit en une dose de 50 mg/kg, soit en doses répétées, deux ou plusieurs jours de suite, de 30 mg/kg. S'il s'agit de la suspension, dont cinq millilitres contiennent un gramme de Thiabendazole, la quantité à administrer est mesurée dans une éprouvette graduée, puis ingérée après avoir été mélangée dans un demi-verre d'eau. En cas de cure étalée sur plusieurs jours, de petits flacons sont remis au malade, contenant chacun une dose quotidienne.

Autant qu'il est possible, le médicament est absorbé le matin à jeun, et il est vivement recommandé au malade de se priver du petit déjeuner et du repas de midi. Il lui est également con-

seillé de restreindre son activité le jour du traitement. Ces précautions permettent d'éviter certains effets secondaires désagréables dont le médicament est responsable.

Deux préoccupations essentielles dominent cette expérimentation. En premier lieu, il convient d'apprécier l'efficacité du médicament, selon des critères propres à chacune des parasitoses envisagées, d'où l'intérêt de préciser les techniques utilisées. En second lieu, il importe de surveiller la tolérance clinique et biologique du médicament, par l'interrogatoire du malade et les examens de laboratoire.

L'étendue du spectre antihelminthique MK 360 sur l'animal étant acquise, il était légitime d'essayer ce médicament sur le plus grand nombre possible de parasitoses humaines.

Au cours des chapitres suivants, nous analyserons son action sur :

- 1° l'oxyurose ;
- 2° l'anguillulose ;
- 3° l'ankylostomose ;
- 4° la trichocéphalose ;
- 5° les helminthiases à vers plats ;
- 6° les protozooses.

CHAPITRE I

EXPERIMENTATION DU THIABENDAZOLE DANS L'OXYUROSE HUMAINE

Cette expérimentation fut effectuée par le Docteur Garin, dans le cadre de la Consultation de Parasitologie de l'Hôpital de la Croix-Rousse. Entre le 18 novembre 1961 et le 8 mai 1962, 39 malades atteints d'oxyurose ont été traités.

Le diagnostic

Le diagnostic était porté, soit sur la présence d'oxyures femelles adultes au niveau de l'anus ou apportés par la mère de famille ou le patient lui-même dans un petit flacon, soit sur la présence d'œufs d'oxyure prélevés à la marge de l'anus par la méthode de Graham à la cellophane adhésive.

Le résultat est toujours indiqué par des croix :

- + : moins d'un œuf par champ microscopique (Objectif à sec x20, oculaire x5) ;
- ++ : un œuf par champ ;
- +++ : plus de deux œufs par champ ;
- ++++ : œufs par paquets de 5 et de 10.

Dans un certain nombre de cas, la preuve parasitologique fut complétée par un hémogramme à la recherche d'une éosinophilie mineure de 5 à 10 %.

La dose thérapeutique

Le médicament est donné en une seule fois au cours de la consultation, à la dose de 50 mg/kg.

Contrôle thérapeutique

Il fut pratiqué le plus souvent possible de la façon suivante : un test de Graham à la cellophane adhésive est pratiqué à la fin des première, deuxième, troisième et quatrième semaines après l'administration du médicament. De plus, un hémogramme est pratiqué à ce moment-là.

Est considéré comme guéri, tout individu qui, à la fin de la troisième semaine, c'est-à-dire vers le vingt-et-unième jour, a un test de Graham négatif.

Malheureusement, la négligence et l'insouciance de beaucoup de malades ont empêché de collecter tous les renseignements désirables.

Les observations

OBSERVATION I

L... Alexandre, 34 ans, 70 kgs.

Vient consulter le 16-7-60 pour une oxyurose.

Dans les antécédents, on relève un passé tuberculeux avec pleurésie. Le traitement est alors envisagé par un sel de pyrvinium.

Mais il se recontamine et nous le revoyons le 18-11-61. A ce moment, il présente des douleurs abdominales, de la diarrhée, du prurit anal. Le test de Graham est positif +++.

Traitement MK 360 : 3,200 g.

26-5-62 : il est revu à cette date, car en février 1962 il a subi une néphrectomie gauche pour une tuberculose rénale.

Le test de Graham est négatif, mais l'éosinophilie sanguine est à 10 %.

Le 16-6-62, un nouveau test de Graham est positif ++.

Il s'agit donc d'une oxyurose chez un adulte aux antécédents bacillaires chargés qui a reçu une dose unique de MK 360, dont la tolérance a été bonne mais qui s'est recontaminé tardivement.

OBSERVATION III, XXII et XXIX

C... Daniel, 8 ans, 24 kgs.

Enfant vu pour la première fois le 7-10-61 pour un polyparasitisme. Cet enfant, en effet, est atteint d'une distomatose, d'une oxyurose, d'une trichocéphalose. La distomatose est traitée depuis

le mois de juillet 1961 sans succès, d'abord par l'Emétine, puis la Phénantroline-quinone.

A l'occasion de cette première consultation, on vérifie que la distomatose persiste bien ; on retrouve des œufs de *Fasciola-hépatica* dans les selles et l'intra-dermoréaction à l'antigène de Douve est positive.

Le test de Graham est positif et montre des œufs d'oxyure et des œufs de trichocéphale. Un traitement associant un sel de pyrinium et une dithiazanine est institué.

Le 4-11-61, il y a toujours des œufs de *Fasciola-hépatica* dans les selles, mais il n'y a plus d'œufs d'oxyures ni d'œufs de trichocéphale.

Le 18-11-61, on va essayer le MK 360 pour voir son effet sur *Fasciola-hépatica*, puisque cet enfant au point de vue oxyure et trichocéphale est déparasité. Il reçoit donc 1,20 g de MK 360.

La tolérance du MK 360 a été assez bonne. Il n'y a eu ni nausées, ni vomissements. L'appétit a été excellent au repas du soir, mais pendant un quart d'heure, une demi-heure à trois quarts d'heure après la prise médicamenteuse, l'enfant a présenté des vertiges.

27-1-62 : l'enfant est revu ; l'examen de selle montre 11 œufs de *Fasciola-hépatica* et 3 œufs de trichocéphale sous une lamelle de 22×22 après un enrichissement par la méthode Janekso-Urbanyi.

Le test de Graham : œuf d'oxyure +. L'hémogramme montre 8 % d'éosinophilie.

Un nouveau traitement au MK 360 est alors institué : 1.20 g. Tolérance de cette deuxième dose : excellente : ni vomissements, ni céphalées, ni diarrhées, mais seulement quelques vertiges pendant l'heure qui a suivi la prise médicamenteuse.

3-3-62 : l'enfant n'est toujours pas guéri, car l'enrichissement (Janesko-Urbanyi) dans les selles montre toujours quelques œufs de *Fasciola-hépatica* et de nombreux œufs de trichocéphale, mais le test de Graham ne montre plus d'œufs d'oxyures.

Un traitement mixte : Phénantronine-Quinone et Dithiazanine est institué.

Enfant de 8 ans, polyparasité. Douve, trichocéphale, oxyures : 2 cures de MK 360 à 3 mois d'intervalle ont été sans effet sur *Fasciola-hépatica* et sur les œufs de trichocéphale, mais semblent avoir guéri l'oxyurose.

OBSERVATION IV

G... Hugues, 8 ans, 25 kgs.

Oxyurose familiale.

Cet enfant est atteint d'oxyures depuis plusieurs années, traités plusieurs fois au cours de l'année 1961 par un sel de pyrinium.

20-11-61 : il revient pour des douleurs abdominales qui semblent

en relation avec une petite hernie de la ligne blanche au niveau de l'ombilic.

Cependant, test de Graham : œufs d'oxyures +.

Il reçoit 1,250 g de MK 360.

27-11-1961 : tolérance du MK 360 : a été assez bonne. Il n'y a pas de vomissements. L'anorexie a persisté toute la journée, ainsi que des nausées.

Contrôle de l'oxyurose : les tests de Graham des 4-12-61, 12-12, 30-12 et 8-1-62 sont négatifs.

Le 3-4-62, il revient car les douleurs abdominales ont réapparu, ainsi que le prurit anal et ceci depuis trois semaines. Le test de Graham est négatif et un second pratiqué à la date du 28-4-62 le sera encore.

L'hémogramme du 3-4-62 montre une éosinophilie à 5 %.

En conclusion, oxyurose ancienne qui a été guérie par une seule dose de MK 360 à la dose de 50 mg/kg. Guérison qui s'est maintenue pendant 5 mois.

OBSERVATION VII

C... Anick, 8 ans, 21,700 kgs.

Le 7-12-61 vient à la consultation pour : 1) une température vespérale quotidienne à 37°8 ; 2) des douleurs abdominales prédominant dans la fosse iliaque gauche depuis trois semaines.

La radiographie pulmonaire est normale. La vitesse de sédimentation est à 20 % et l'hémogramme montre une éosinophilie à 6 %.

Un test de Graham : œufs d'oxyures ++.

L'enfant reçoit 1,100 g de MK 360.

Tolérance du médicament : mauvaise. Le médicament a été donné à 11 heures du matin ; l'enfant a vomi vers 16 heures ; auparavant, il a eu de nombreuses nausées et une anorexie totale qui ont disparu avec les vomissements.

Le 14-12-61, le test de Graham est à nouveau positif ++. L'éosinophilie toujours à 5 %.

17-12-61 : une nouvelle dose de 1,100 g est donnée à jeun.

Cette nouvelle dose est alors bien tolérée, en particulier pas de vomissements.

Contrôles : les tests de Graham des 20-12-61, 1-1-62, 9-1-62 et 25-1-62 sont négatifs.

Les douleurs abdominales, la température vespérale persistent ; la vitesse de sédimentation est encore à 15 %.

Oxyurose chez une enfant de 8 ans. Après un premier échec, une deuxième dose de MK 360 amène une guérison contrôlée jusqu'à la cinquième semaine.

OBSERVATION VIII

A... Jacques, 28 ans, 52 kgs.

Malade adressé à la consultation le 9-12-61 pour des clochers fébriles à 40°, inopinés. Ce malade ayant fait son Service Militaire en Afrique du Nord, le paludisme est envisagé, mais il n'y a pas d'hématozoaire sur la goutte épaisse, même à l'occasion d'un clocher fébrile. On ne trouve pas d'autre cause à ces clochers fébriles. La sérologie pour la fièvre de Malte et une intra-dermo-réaction à la Mélitine sont négatives.

Mais l'hémogramme montre une éosinophilie à 15 % et un test de Graham montre des œufs d'oxyure.

Le 11-12-61 : 2,60 g de MK 360 sont administrés.

Le 29-12-61, on apprend que la tolérance du médicament a été très moyenne : l'anorexie s'est fait sentir pour le repas de midi, mais l'appétit était normal au repas du soir ; des nausées discrètes ont persisté jusque vers 16 heures ; il n'y a eu ni vomissements, ni céphalées, ni vertiges, ni sensation d'ébriété.

Le test de Graham est négatif.

En conclusion, oxyurose latente chez un adulte. Guérison très probable, puisqu'un contrôle fait le 18^e jour est négatif.

OBSERVATION XII

V... Patrick, 7 ans, 21 kgs.

Parasitose mixte chez un enfant venant consulter pour un tænia-sis à tænia saginata et à qui on découvre en plus par la méthode de Graham : œufs d'oxyures +++.

Le 15-12-61 : une dose de 1,360 g de MK 360 est administrée.

Tolérance du médicament : moyenne. Le malade n'a pas vomi, mais a présenté des nausées vers le 5^e ou 6^e jour après la prise médicamenteuse. Une légère ivresse est apparue immédiatement après la prise médicamenteuse, et l'enfant a dormi 2 heures l'après-midi. Le soir il a pris un repas normal.

22-12-61 : l'enfant continue à éliminer des anneaux de tænia saginata. Par contre, le test de Graham ne montre plus d'œufs d'oxyures.

Une dose de MK 360 a été inefficace sur tænia saginata mais semble avoir stoppé la ponte des oxyures, mais les contrôles n'ont pu être poursuivis, car l'enfant n'a pas été revu.

OBSERVATION XIII

B... Michel, 6 ans 1/2, 26 kgs.

15-12-61 : l'enfant est amené par sa mère pour des douleurs péri-ombilicales sourdes, et pour une toux nocturne. L'examen ne

montre aucun signe à l'auscultation pulmonaire, mais l'hémo-gramme montre une éosinophilie à 6 % et le test de Graham : œufs d'oxyures ++.

Traitement au MK 360. L'enfant reçoit 1,30 g.

Tolérance du MK 360 : a été bonne. L'anorexie a persisté jusqu'à 16 heures. L'enfant n'a présenté ni nausées, ni vomissements, mais des céphalées.

22-12-62 : si le prurit anal persiste, par contre, le test de Graham est négatif.

Le 17-3-62, le test de Graham est à nouveau positif : l'enfant reçoit une deuxième dose de 1,30 g de MK 360, mais il ne sera plus revu.

Donc, oxyurose qui a été probablement guérie par une première dose de MK 360, mais qui s'est recontaminée probablement vers le 3^e mois.

OBSERVATION XVII

C... Jean, 53 ans, 80 kgs.

Malade atteint et soigné pour une oxyurose rebelle depuis le mois de mai 1960 par un sel de pyrvinium. Il semble que cet individu soit soumis à des recontaminations périodiques. Le lieu de contamination est presque certainement le jardin qu'il cultive lui-même et qu'il fume avec de l'engrais humain prélevé dans une fosse d'aisance dont la propriétaire est elle-même porteuse d'oxyures.

23-12-61 : à nouveau infesté par des oxyures avec prurit anal intense. L'hémo-gramme montre une éosinophilie à 3 % et le test de Graham : œufs d'oxyures +. Traitement au MK 360 : une dose de 4 g est administrée.

Tolérance du MK 360 excellente : ni nausées, ni vomissements, ni vertiges, ni sensation d'ébriété, mais au contraire augmentation de l'appétit.

Contrôle du traitement : les tests de Graham des 30-12-61, 6-1-62, 13-1-62, 20-1-62, 27-1-62, 3-2-62, 10-2-62 et 24-2-62 sont négatifs.

Mais le 17-3-62, c'est-à-dire 80 jours après la première dose de MK 360, le malade observe et capture 2 oxyures. Une nouvelle dose de 4 g de MK 360 est alors absorbée.

Cette nouvelle dose est parfaitement tolérée. Les tests de Graham des 24 et 31-3-62, des 7 et 14-4-62 sont négatifs. Eosinophilie le 24-4-62 est toujours à 5 %.

Les tests de Graham des 21 et 28-4-62, des 5, 12 et 15-5-62 sont négatifs. Mais le 28-5-62, un prurit anal réapparaît et le test de Graham est ce jour-là positif, on donne une troisième dose de 4 g de MK 360. Cette dose sera parfaitement tolérée, comme les précédentes.

Les tests de Graham des 2-6 et 9 et 16-6-62 sont négatifs, mais celui du 30-6-62 est à nouveau positif et le malade apporte en plus un oxyure dans un flacon. Une quatrième dose de MK 360 de 4 g est alors administrée. Quatrième dose moins bien tolérée que les précédentes qui a entraîné un certain état de lassitude, d'épuisement avec fringale importante ; le repas a tout remis en ordre. Le 7-7-62, le test de Graham est négatif et l'éosinophilie est à 3 %.

En somme, sujet adulte qui se recontamine en permanence et qui est chaque fois guéri par une dose unique de MK 360 à la dose de 50 mg/kg.

La première fois, recontamination au 80^e jour ; la deuxième fois, vers le 70^e jour ; la troisième fois, vers le 30^e jour.

OBSERVATION XVIII

B... Nicole, 15 ans 1/2, 39 kgs.

23-12-61 : enfant envoyée pour une oxyurose avec scène fonctionnelle, douleurs abdominales, prurit anal, sommeil agité.

Le test de Graham : œufs d'oxyures $\pm$. Hémogramme : éosinophilie 11 %.

Traitement : MK 360 1,950 g.

Tolérance du médicament mauvaise ; le médicament avait été absorbé à 11 heures du matin, des vomissements de bile et de MK 360 sont apparus vers 14 h 30 et ont persisté jusqu'à 18 h 30. Le repas de midi a été sauté et elle ne s'est alimentée que le soir : par ailleurs, sensation de vertiges et d'ébriété.

Contrôles : 30-12-61 : test de Graham négatif. 18-1-62 : la scène fonctionnelle s'est beaucoup améliorée : les douleurs épigastriques ont disparu, ainsi que le prurit anal ; l'appétit est revenu, ainsi que le sommeil. Test de Graham négatif. Hémogramme : éosinophilie 7 %.

Donc, oxyurose chez une jeune fille de 15 ans 1/2 qui a été guérie par le MK 360. Celui-ci a été mal supporté et a entraîné d'abondants vomissements.

OBSERVATION XXIV

P... Hélène, 28 ans, 53 kgs.

Oxyurose connue depuis deux ans, accompagnée de prurit anal et traitée successivement par un sel de pipérazine et un sel de pyrrvinium.

Le 27-1-62, cette jeune femme revient avec un oxyure femelle dans un flacon. Elle se plaint de prurit anal depuis une dizaine de jours environ. Une dose de 2,680 g de MK 360 est administrée.

Tolérance du médicament, dans l'ensemble moins bien tolérée

que le sel de pyrvinium. Pas de vomissements, mais des nausées et des vertiges jusqu'à 18 heures, ainsi que de légères céphalées.

3-3-62 : la malade semble guérie, bien qu'elle présente encore un léger prurit anal. Les tests de Graham des 8, 15 et 24-2 et 3-3-62 sont négatifs.

31-3-62 : cette jeune femme revient avec à nouveau un oxyure femelle dans un flacon qui a été prélevé à la date du 15-3-62. A partir de cette date, le prurit anal est redevenu intense. Elle s'est donc recontaminée et les oxyures ont réapparu vers le 47^e jour.

Une nouvelle dose de 2,650 g de MK 360 est à nouveau administrée.

Le 7-4-62, cette jeune femme revient : le prurit anal vespéral persiste, le test de Graham est négatif mais l'hémogramme montre une éosinophilie à 5 %. Dans ces conditions, une troisième dose de MK 360 est administrée. Depuis cette date, cette jeune femme n'a pas été revue.

Il s'agit donc d'une oxyurose rebelle chez une jeune femme de 28 ans ; après une première dose, la guérison a été certaine, mais une recontamination a nécessité une deuxième, puis une troisième dose du médicament.

OBSERVATION XXV

G... Christian, 15 ans, 57 kgs.

Il s'agit d'une oxyurose familiale. Christian est l'aîné d'une famille de 4 enfants, tous parasités.

Le 27-1-62, test de Graham : œufs d'oxyures +.

Une dose de MK 360 de 2,850 g est administrée.

La tolérance du médicament a été assez bonne ; il y eut quelques nausées et quelques vertiges.

Contrôles : les tests de Graham du 8-2 et du 22-2-62 sont négatifs.

Garçon de 15 ans présentant une oxyurose dont une seule dose de MK 360, assez bien tolérée, a amené la guérison.

OBSERVATION XXVIII

F... Claudette, 32 ans, 54 kgs.

Mère de famille dont 3 enfants présentent des oxyures. Elle-même présente du prurit anal le soir et a observé chez elle quelques oxyures adultes.

1-3-62 : test de Graham +.

Dose médicamenteuse : MK 360 : 2,70 g.

Tolérance du médicament : absorbé vers 11 heures, cette jeune femme a présenté vers 13 heures des bourdonnements d'oreilles assez intenses, vers 16 heures des troubles de la vue, une sensation

d'ébriété, mais pas de nausées, ni de vomissements ; à 19 heures, elle a pris un repas normal mais elle avait toujours de la difficulté à accommoder. Le sommeil a été bon et le lendemain matin, elle ne présentait plus aucun trouble.

8-3-62 : test de Graham : œuf d'oxyure négatif. Conserve cependant un prurit anal qui n'est d'ailleurs peut-être pas lié à une oxyurose.

En conclusion, oxyurose familiale ; mère de famille qui a probablement été guérie de son oxyurose par une seule dose de MK 360. Celle-ci a entraîné des troubles sensoriels.

OBSERVATION XXXV

P... Henri, 35 ans, 66 kgs.

Oxyurose familiale. Ce père de famille est atteint d'une oxyurose depuis trois ans, qui entraîne non seulement des douleurs abdominales, mais aussi du prurit anal qui est ressenti pendant toute la journée. La contamination se trouve probablement être due à un jardin qu'il cultive personnellement.

Le 6-3-62 : si le test de Graham et si l'éosinophilie sanguine sont négatifs, cet homme apporte cependant un oxyure adulte dans un peu d'eau.

Dose médicamenteuse : MK 360 : 3,30 g.

Tolérance du médicament assez bonne. Des petits vertiges et une sensation d'ébriété ont été ressentis, ainsi qu'une anorexie.

15-3-62 : le prurit anal a diminué ; il n'a pas été observé de ver adulte et le test de Graham est négatif.

23-3-62 : le prurit anal est réapparu depuis une semaine. Le malade n'a toujours pas revu d'oxyure adulte ; le test de Graham est toujours négatif ; l'éosinophilie est à 3 %.

Le 3-5-62 : le malade apporte un oxyure adulte dans un flacon.

Oxyurose familiale. Ce père de famille, qui est relativement peu parasité, souffre par contre d'un prurit anal intense.

Une dose de MK 360, assez bien tolérée, a guéri l'individu mais celui-ci s'est recontaminé vers le 54^e jour.

OBSERVATION XXXVI

P... Séraphine, 32 ans, 61 kgs.

Oxyurose familiale. Cette mère de famille présente une oxyurose depuis plus d'un an, qui a résisté à différents oxyuricides.

15-3-62 : test de Graham positif.

Une dose de 3 g de MK 360 est administrée.

La tolérance du MK 360 a été assez mauvaise. Absorbé vers 17 heures, il a déclenché vers 19 heures des maux de tête, des nau-

sées, une sensation d'ébriété ; vers 1 heure du matin, des vomissements sont apparus. Les vertiges et la sensation d'ébriété ont persisté jusqu'au lendemain 17 heures.

23-3-62 : test de Graham négatif. Hémogramme : éosinophilie 1 %.

3-5-62 : la malade se plaint d'un prurit nasal qu'elle met sur le compte de son oxyurose, mais le test de Graham est négatif.

Oxyurose familiale chez cette mère de famille ; une seule dose de MK 360 assez mal tolérée a amené la guérison vérifiée par deux contrôles : l'un au 8^e jour ; l'autre au 48^e jour.

OBSERVATION XXXVII

P... Marie-José, 9 ans, 26 kgs.

Oxyurose familiale. Cet enfant souffre de troubles digestifs mal précisés rattachés en général à un dysfonctionnement hépatique. Le test de Graham : œufs d'oxyures +.

Une dose de 1,30 g de MK 360 est administrée.

Tolérance du médicament : bonne ; pas de vomissements, pas d'anorexie. La mère a seulement remarqué une certaine instabilité jusque vers midi le lendemain, alors que le médicament avait été donné à 17 heures la veille au soir. Cette instabilité a empêché l'enfant d'aller à l'école.

23-3-62 : test de Graham négatif. Hémogramme : éosinophilie 2 %.

3-5-62 : sans signe fonctionnel digestif, l'oxyurose est réapparue. Test de Graham : œufs d'oxyure ++.

Oxyurose familiale. Une dose de MK 360 assez bien tolérée a probablement guéri cet enfant, mais recontamination apparue au 48^e jour.

OBSERVATION XXXVIII

P... Claire, 7 ans, 22,5 kgs.

Oxyurose familiale. Cet enfant qui présente un prurit anal important a reçu dans les mois précédents un traitement contre les oxyures par suppositoires.

15-3-62 : le test de Graham est fortement positif : œufs d'oxyures +++.

Une dose de 1,10 g de MK 360 est administrée.

Tolérance du médicament : mauvaise. Le médicament, qui avait été absorbé vers 17 heures, a été assez bien toléré jusqu'à 24 heures, mais à partir de ce moment et jusqu'à 3 heures du matin, vomissements très abondants. Le lendemain matin, une certaine instabilité empêche l'enfant d'aller en classe.

23-3-62 : le test de Graham : œufs d'oxyures = 0. Test de Graham négatif. Eosinophilie à 11 %.

3-5-62 : l'enfant va bien ; il n'y a pas de prurit anal ; l'appétit est excellent, mais le test de Graham est positif +++.

Oxyurose familiale : une dose de MK 360, qui a entraîné d'abondants vomissements, semble avoir guéri l'oxyurose mais vers le 48^e jour, réapparition des œufs d'oxyures en relation avec une recontamination.

OBSERVATION XXXIX

P... Agnès, 3 ans, 13 kgs.

Dans les antécédents, on relève plusieurs otites avec convulsions et une varicelle récente. La mère affirme l'oxyurose.

15-3-62 : test de Graham : œufs d'oxyures ++.

Une dose de 0,65 g de MK 360 est administrée.

Tolérance du médicament assez mauvaise. Le médicament, absorbé vers 17 heures, a été en partie rejeté dans les 5 minutes qui ont suivi. L'anorexie a persisté jusqu'au lendemain.

23-3-62 : la mère n'a pas revu d'oxyures. Le test de Graham : oxyure = 0. Eosinophilie 4 %.

3-5-62 : la mère a observé à nouveau des oxyures adultes depuis 48 heures ; elle a observé une quinzaine de vers. Depuis une quinzaine de jours, cet enfant était à nouveau irritable et avait perdu l'appétit. Le test de Graham : oxyures +.

Oxyurose familiale chez un enfant de 3 ans. Une dose de MK 360, qui a été en partie rejetée, semble avoir entraîné la guérison, mais vers le 45^e jour, des oxyures sont réapparus, probablement à la suite d'une recontamination.

OBSERVATION XXXXII

M... Jacqueline, 34 ans, 48 kgs.

Adressée pour un prurit génital. Elle est traitée pour ce prurit depuis 5 ans. Ce prurit était apparu après la naissance du quatrième enfant.

Un prélèvement vaginal fait au cours du mois de février 1962, montra l'absence de trichomonas vaginalis, l'absence des levures, mais de très nombreux œufs d'oxyures.

Le 27-3-62, le test anal de Graham est très positif. L'éosinophilie est à 21%. Une dose de 2,40 g de MK 360 est administrée.

Tolérance du MK 360 : contrairement aux conseils qui lui avaient été donnés, la malade a voulu déjeuner une heure après la prise médicamenteuse. Elle a vomi vers 14 h 30 son repas ; elle a présenté jusqu'à 19 heures des nausées. Dans le quart d'heure qui suivit la prise du médicament, vertiges et sensations d'ivresse étaient apparus.

27-3-62 : l'amélioration est très nette : la malade ne se plaint plus de son prurit vaginal. Le test de Graham anal et le prélèvement vaginal ne montrant plus d'œufs d'oxyures. L'hémogramme montre toujours une éosinophilie à 2 %. Il faut signaler que le pouvoir histaminoprotecteur du sérum de la malade est très insuffisant.

OBSERVATION XXXXIV

M... Béatrice, 11 ans, 26 kgs.

Oxyurose familiale.

27-3-62 : cette enfant vient consulter pour une oxyurose certaine, car elle a observé la veille au soir des oxyures femelles adultes. Elle se plaint par ailleurs d'un prurit anal vespéral. Le dernier traitement anti-oxyure fait avec un sel de pipérazine remonte à il y a un mois. Le test de Graham est positif : œufs d'oxyures $1+$.

Une dose de 1,30 g de MK 360 est administrée.

Tolérance du médicament : le MK 360 a été en partie rejeté vers 15 heures, le médicament ayant été absorbé vers 11 heures du matin. Pendant toute la journée du lendemain, l'enfant a été « vaseuse » et n'a pu aller à l'école ; elle a accusé enfin de violentes céphalées.

Le 3-4-62, le test de Graham est positif ; il est à remarquer que les œufs d'oxyures sont de petite taille, granuleux et non embryonnaires.

Une deuxième dose de MK 360 de 1,30 g est administrée.

Tolérance du médicament : le médicament, qui avait été absorbé vers 21 heures, a provoqué vers 2 heures du matin des vomissements, mais le médicament n'a pas été rejeté ; le lendemain, état nauséux.

20-4-62 : le test de Graham est négatif et l'hémogramme montre que l'éosinophilie, qui était à 5 % le 27-3, n'est plus qu'à 2 % le 20-4-62.

En conclusion, oxyurose familiale. Echec d'un premier traitement dû au rejet de la drogue. Guérison entraînée par une deuxième dose de MK 360.

OBSERVATION XXXXV

M... Hervé, 8 ans, 25 kgs.

Oxyurose familiale. Oxyurose ancienne : le dernier traitement vermifuge datant d'il y a un an. S'il n'y a pas de prurit anal, l'enfant ressent cependant quelques douleurs abdominales le matin au réveil.

27-3-62 : test de Graham : œufs d'oxyures + + +. Hémogramme : éosinophilie 20 %.

On administre une dose de 1,25 g de MK 360.

Tolérance du médicament : 4 heures après la prise médicamenteuse, des vomissements sont apparus : l'enfant se plaint d'avoir eu le goût du remède dans la bouche pendant 48 heures ; l'appétit n'est revenu que le lendemain matin.

3-4-62 : le test de Graham : œufs d'oxyures négatif. Hémogramme : éosinophilie 8 %.

20-4-62 : les examens confirment la guérison ; le test de Graham est négatif. L'éosinophilie est à 3 %.

Donc, oxyurose familiale guérie par une dose de MK 360. Deux tests de Graham et le retour à une éosinophilie normale confirment la guérison.

OBSERVATION XXXXVI

M... Evelyne, 6 ans, 17 kgs.

Oxyurose familiale connue depuis longtemps. Dernier traitement vermifuge remontant à un an. Cette oxyurose n'entraîne ni prurit anal, ni douleurs abdominales.

27-3-62 : test de Graham : œufs d'oxyures +. Hémogramme montre 2 % d'éosinophilie.

Une dose de 0,85 g de MK 360 est administrée.

Tolérance du médicament : 4 heures après la prise médicamenteuse, quelques vomissements ; l'enfant est « barbouillée » et a la bouche pâteuse toute la journée ; l'appétit est le soir modéré et ne dine que légèrement. Tous ces signes ont disparu le lendemain matin.

3-4-62 : le test de Graham est négatif et assez curieusement montre une éosinophilie à 6 %.

20-4-62 : le test de Graham confirme la guérison. L'hémogramme montre l'absence d'éosinophilie.

Oxyurose familiale guérie par une seule dose de MK 360.

OBSERVATION XXXXVII

C... Brigitte, 3 ans, 14 kgs.

31-3-62 : il s'agit d'une oxyurose certaine. L'enfant se plaint d'un prurit anal et vulvaire important. Ce prurit entraîne non seulement des lésions de grattage, mais aussi une eczématisation de la région périnéale. L'oxyurose était connue depuis plus d'un an, le dernier traitement vermifuge remontant à 6 mois.

Le test de Graham : oxyures +. Hémogramme : éosinophilie 9 %.

Une dose de MK 360 de 0,70 g est administrée.

Tolérance du médicament : très mauvaise. Une heure après la prise médicamenteuse, les premiers vomissements sont apparus et ils ont persisté pendant 7 à 8 heures. Des vomissements bilieux pour terminer cette scène émétisante.

Le 7-4-62 : le prurit anal est toujours aussi intense ; la mère a observé à la date du 5-4 deux oxyures adultes à la marge de l'anus, mais elle n'en voit plus dans les selles. Le test de Graham est négatif, mais l'hémogramme montre une éosinophilie à 10 %.

Du fait de l'intolérance médicamenteuse et de l'intensité des vomissements précédemment observés, du fait du très jeune âge de l'enfant, 3 ans, on ne recommence pas le traitement.

Oxyurose rebelle. Une dose de MK 360, qui a été en partie rejetée et qui a déclenché de nombreux vomissements, n'a pas permis la guérison.

OBSERVATION XXXXVIII

D... Berthe, 53 ans, 54 kgs.

Cette malade se sait parasitée depuis longtemps par des oxyures et par des ascaris.

Elle ressent des douleurs épigastriques. Elle se plaint tous les après-midi vers 17 heures d'une poussée de prurit anal.

Le 12-4-62, le test de Graham montre œufs d'oxyures ++. L'examen des selles après enrichissement (méthode Rivas) est négatif.

Une dose de 2,70 g de MK 360 est administrée.

Tolérance du médicament a été très moyenne. Des vertiges ont obligé la malade à s'allonger tout l'après-midi qui a suivi la prise du médicament et une partie de la matinée du lendemain ; des nausées et une anorexie ont empêché de déjeuner de midi, n'ont permis qu'un souper léger le soir, mais les nausées ont persisté tout le lendemain ; il n'y a pas eu de vomissements.

21-4-62 : la malade n'a pas revu d'oxyures depuis la prise de MK 360. Le test de Graham est négatif.

Le 26-5-62 : la malade n'a toujours pas revu d'oxyures, mais elle se plaint de douleurs abdominales, de selles irrégulières, de céphalées qui sont plus à mettre sur le compte d'un dysfonctionnement neuro-végétatif que sur le compte d'une parasitose intestinale. D'ailleurs, le test de Graham est négatif bien que l'éosinophilie persiste à 5 % comme elle l'était à la date du 12-4-62.

En conclusion, oxyurose chez une femme de 53 ans présentant par ailleurs une dystonie neuro-végétative qui a été guérie parasitologiquement de son oxyurose par une dose de MK 360.

OBSERVATION L

D... Evelyne, 13 ans, 53 kgs.

Jeune enfant suivie depuis deux ans pour une oxyurose à recontamination périodique.

Le 21-4-62 : revient, car la mère a à nouveau aperçu des oxyures à la marge de l'anus. Elle présente du prurit anal le soir. Le test de Graham : œufs d'oxyures +++.

Une dose de 2,65 g de MK 360 est administrée à 19 heures.

Tolérance du médicament a été très moyenne. Une sensation d'ivresse et de vertiges a persisté toute la soirée ; les nausées ont été importantes, ont empêché le repas du soir, mais il n'y a pas eu de vomissements.

Le 28-4-62 : l'enfant ne se plaint plus du prurit anal depuis l'administration de MK 360. Le test de Graham est négatif ; l'éosinophilie est négative.

Le 19-5-62 : l'enfant semble guérie ; aucun prurit anal, le test de Graham ainsi que l'éosinophilie sont négatifs.

Le 16-6-62 : l'enfant revient ; elle a aperçu des oxyures adultes en grand nombre depuis 3 jours et le prurit anal est lui aussi réapparu. On peut donc estimer qu'après une guérison vraie, il y a eu une fois de plus recontamination.

OBSERVATION LI

M... Dominique, 19 ans, 50 kgs.

Le 3-4-62 : cette jeune fille vient pour une parasitose mixte : oxyures et tænia.

Le tæniasis n'est pas vérifié ; en effet, la dernière prise médicamenteuse contre le tænia remonte au 27-12-61 ; elle n'a plus revu depuis cette date d'anneaux de tænia et comme il y a plus de 3 mois, on peut donc considérer le tæniasis comme guéri.

L'oxyurose date depuis de nombreuses années ; de très nombreux vermifuges ont été absorbés et le dernier traitement à base de dithiazanine remonte à 2 mois ; mais cette jeune fille avait revu des oxyures adultes depuis ; elle se plaint d'un prurit anal important le soir à tel point qu'elle doit s'administrer un petit lavement salé. De temps à autre, elle présente des vomissements et quelques douleurs abdominales.

Le test de Graham ne montre pas d'œufs d'oxyures, mais l'héogramme montre une éosinophilie à 5 %.

On surseoit cependant au traitement.

A la date du 10-4-62, la malade n'a toujours pas découvert ni oxyures adultes, ni un autre tænia. Le test de Graham est toujours négatif.

Le 8-5-62, cette jeune fille revient avec dans un flacon trois oxyures adultes femelles émis trois jours auparavant. Le prurit anal est redevenu intense, la diarrhée et les douleurs abdominales ont fait leur apparition depuis 2 jours. Le test de Graham est très positif +++ et l'éosinophilie est à 8 %.

Une dose de 2,50 g de MK 360 est administrée.

La tolérance du médicament a été très moyenne ; cette jeune fille n'a pas déjeuné au repas de midi, il n'y a pas eu de vomissements dans l'après-midi mais des nausées, des vertiges qui ont entraîné une chute à terre, de la diarrhée sont apparus au cours de l'après-midi. Cette jeune fille a présenté en outre des démangeaisons et un spasme anaux vers le soir et a observé quelques oxyures adultes.

Le 15-5-62 : les signes fonctionnels ont disparu ; les vers n'ont pas réapparu ; le prurit n'existe plus ; le test de Graham est négatif.

Le 30-6-62 : cette jeune fille revient et si elle ne présente toujours aucun signe fonctionnel, elle apporte cependant quelques oxyures adultes émis 4 jours auparavant. Contre toute attente, le Graham est négatif.

Un traitement au MK 360 à dose moindre est alors institué ; on donne une dose de 30 mg/kg, c'est-à-dire 1.50 g pendant 6 jours. La malade partant en vacances n'a pas été revue au mois de juillet.

Oxyurose ancienne qui a reçu une première dose de MK 360 qui a entraîné très probablement la guérison, mais qui au 45^e jour a présenté à nouveau des oxyures adultes probablement par recontamination.

OBSERVATION LII

M... Jérôme, 12 ans, 30 kgs.

Le 10-4-62 : ce garçon présente une oxyurose depuis l'âge de 10 ans, mais il est en général peu parasité ; il a été traité plusieurs fois et le dernier traitement remonte au mois de novembre 1961, date à laquelle il a reçu de la dithiazanine. Le test de Graham est négatif, ne montre pas d'œufs d'oxyures et l'enfant ne présente aucun signe fonctionnel d'oxyurose, si bien que l'on ne donne pas de traitement.

Le 8-5-62 : le malade revient avec, dans un flacon, un oxyure mâle, de petite taille, prélevé à la marge de l'anus deux jours auparavant. Depuis quelque temps, les démangeaisons anales ont repris discrètement et il existe quelques douleurs péri-ombilicales.

Un test de Graham est cependant négatif. L'hémogramme montre une éosinophilie à 5 %.

Une dose de 1,50 g de MK 360 est alors administrée.

La tolérance du médicament a été moyenne. Il n'y a eu ni vomissements, ni diarrhée. Les vertiges ont été discrets, les nausées n'ont

pas été suffisamment intenses pour empêcher ce garçon de déjeuner une heure après la prise médicamenteuse, mais il faut signaler des douleurs intestinales avec ténésme et envie d'aller à la selle, ainsi que quelques spasmes anaux.

Le 15-5-62 : depuis la prise médicamenteuse, ce garçon conserve quelques démangeaisons anales, il a émis quelques vers. Le test de Graham montre quelques œufs d'oxyures qui sont granuleux et non embryonnaires.

On donne alors devant l'incertitude du résultat une dose de 0,90 g (30 mg/kg) de MK 360. L'enfant n'a pas été revu.

En somme, oxyurose familiale ancienne ; à la suite d'une dose de MK 360, assez bien tolérée, des œufs d'oxyures probablement non viables sont observés 8 jours après la prise médicamenteuse. La guérison n'est pas certaine.

TABLEAU VI — OXYUROSE. RESULTATS DE L'EXPERIMENTATION LYONNAISE

N°	Sexe	Age	Poids kg	Diagnostic		Dose en g.	Contrôles				Contrôles tardifs	Effet	Remarques
				Scotch- test	Eosino- philie		1 sem.	2 sem.	3 sem.	4 sem.			
1	M	34	70	+++		3,2					J+6 mois : Scotch-test 0 éosino : 10 %	Guéris ?	Recontami- nation
4	M	8	25	+	0 %	1,25	0	0	0	0	J+7 mois : Scotch-test + J+5 mois : Scotch-test 0 éosino : 5 %	Guéris	Non revu
6	M	3	15	++		0,75	++						
7 a	F	8	21,7	++	6 %	1,1	++ 5 %					Echec	
7 b	F	8	21,7			1,1	0	0	0	0	J+5 sem. : Scotch-test 0	Guéris.	
8	M	28	52	+	15 %	2,6			0			Guéris ?	
13	M	15	26	++	6 %	1,3	0				J+3 mois : Scotch-test + éosino : 4 %	Guéris ?	Recontami- nation
16	M	15	28	++		1,4							Non revu
17 a	M	53	80	+	3 %	4	0	0	0	0	J+42 : Scotch-test + J+53 : Scotch-test + J+60 : Scotch-test 0 éosino : 3 %	Guéris	Recontami- nation
17 b	M	53	80	+		4	0	0	0	0		Guéris	Recontami- nation

17 q	M	53	80	+		4	3 %				Guéris ?
18	F	15,5	39	+	11 %	1,95	0	0 3 %			Guéris
21	M	9	29	+++		1,45			J+33 : Scotch-test 0		Non revu
22	M	8	24	+		1,2					
23	M	8	24	+	4 %	1,2					Non revu
24	F	28	53	1 ox.		2,65	0	0	J+47 : 1 oxyure adulte	0	Recontami- nation
24 b	F	28	53	1 ox.	1 %	2,65	0 5 %				Guéris ?
25	M	15	57	+		2,85	0				Guéris
26	F	34	62	3 ox.		3					Non revu
27	M	38	93	1 ox.		4,5					Non revu
28	F	32	54	+		2,7	0				Guéris ?
30	M	29	59	+++	2 %	2,95					Non revu
31	F	27	57	+	5 %	2,85					Non revu
32	M	6	23,5	++++	11 %	1,15					Non revu
33	F	7	23	+	6 %	1,15					Non revu
34	F	1,5	11,2	+++	6 %	0,55					Non revu
35	M	35	66	1 ox.	0 %	3,3	0	0 3 %	J+54 : 1 oxyure adulte		Recontami- nation
36	F	32	61	+		3	0 1 %		J+48 : Scotch-test 0		Guéris

TABLEAU VI — OXYUROSE. RESULTATS DE L'EXPERIMENTATION LYONNAISE (fin).

N°	Sexe	Age	Poids	Diagnostic		Dose en g.	Contrôles				Contrôles tardifs	Effet	Remarques
				Scotch-test	Eosino-philie		1 sem.	2 sem.	3 sem.	4 sem.			
37	F	9	26	+		1,3	0 1 %				J+48 : Scotch-test ++	Guéris ?	Recontamination
38	F	7	22,5	++		1,1	0 11 %				J+48 : Scotch-test +++	Guéris ?	Recontamination
39	F	3	13	++		0,65	0 4 %				J+45 : 15 oxyures J+48 : Scotch-test +	Guéris ?	Recontamination
40	M	38	75	0	6 %	3,75							Non revu
41	F	33	60	0	4 %	3							Non revu
42	F	34	48	+++	1 %	2,4		0 2 %				Guéris ?	
44	F	11	26	++	5 %	1,3	++					Echec	
44 b	F	11	26	++	2 %	1,3					J+17 : Scotch-test 0 éosino : 2 %	Guéris	
45	M	8	25	+++	20 %	1,25	0 8 %				J+24 : Scotch-test 0 éosino : 3 %	Guéris	
46	F	6	17	+	2 %	0,85	0 6 %				J+24 : Scotch-test 0 éosino : 0 %	Guéris	
47	F	3	14	+	9 %	0,7	0 10 %				J+7 : Scotch-test 0 mais 2 oxyures	Echec	Vomissements
48	F	53	54	++	5 %	2,7	0				J+44 : Scotch-test 0 éosino : 5 %	Guéris	
49	F	9	25	+	0 %	1,25	0 0 %				J+54 : Scotch-test + 1 oxyure adulte	Guéris	Non revu
50	F	13	53	+++		2,65	0 0 %				J+48 : Scotch-test 0 1 oxyure adulte	Guéris ?	Recontamination
51	F	19	50	+++	8 %	2,5	0						Non revu
51 b	F	19	50	Ox. ad.		1,5 6 j.							
52	M	12	30	1 ox. ad.	5 %	1,5	+				J+7 : œufs granuleux	Echec ?	
52 b	M	12	30			0,9							Non revu

Action du Thiabendazole sur l'oxyurose humaine

Résultats de l'expérimentation lyonnaise

RÉSULTATS PAR NOMBRE DE CURES :

Nombre de cures	47
Guérisons certaines	15
Guérisons probables	13
Echecs	4
Cures non contrôlées	15
Recontaminations	12

Pourcentage de guérisons certaines pour 32 cures contrôlées	46,8 %
Pourcentage de guérisons probables pour 32 cures contrôlées	40,6 %
Echecs	12,6 %

RÉSULTATS PAR NOMBRE DE MALADES :

Nombre de malades	39
Guérisons certaines	12
Guérisons probables	10
Echecs	4
Cures non contrôlées	13
Recontaminations	10

Pourcentage de guérisons certaines pour 26 malades contrôlés	46 %
Pourcentage de guérisons probables pour 26 malades contrôlés	37 %
Echecs certains	17 %

Analyse d'une série de 39 malades traités pour oxyurose par le M K 360

A. — RÉPARTITION PAR AGE ET PAR SEXE.

Sur 39 malades, 18 sont de sexe masculin, 21 de sexe féminin. 20 individus ont moins de 15 ans, 19 plus de 15 ans. Dans l'ensemble, les séries sont assez homogènes.

TABLEAU VII

OXYUROSE. RESULTATS DE L'EXPERIMENTATION LYONNAISE
REPARTITION PAR AGE ET SEXE

Age	Hommes	Femmes	Total
0 à 5 ans	1	3	20
6 à 15 ans	10	6	
16 à 25 ans	0	4	19
Plus de 25 ans	7	8	
Total	18	21	39

B. — RÉSULTATS PAR NOMBRE DE CURES ADMINISTRÉES.

33 malades ont reçu une seule cure de MK 360.

6 malades ont reçu deux ou plusieurs cures.

Ainsi, 17 cures de MK 360 ont été administrées pour oxyurose, mais 15 cures n'ont pas pu être contrôlées. On a donc le résultat contrôlé de 32 cures.

15 guérisons sont certaines, vérifiées par deux examens parasitologiques ou plus, dont un vers le vingt-et-unième jour (observations 4, 7b, 17, 17b, 17c, 18, 22, 24, 25, 35, 36, 45, 46, 48, 50).

Il y a 12 guérisons probables vérifiées par un seul examen, souvent précoce, vers le huitième jour (observations 1, 8, 13, 17d, 24b, 37, 38, 39, 42, 44b, 51).

Enfin, il y a 4 échecs certains (observations 7, 44, 47, 52).

Donc, le pourcentage de guérisons certaines pour les 32 cures contrôlées est de 46,8 %.

Il y a 12 recontaminations précoces ou tardives suivies ou non de guérison à l'occasion d'une nouvelle cure (observations 1, 13, 17, 17b, 17c, 24, 35, 37, 38, 39, 50, 51).

C. — RÉSULTATS PAR NOMBRE DE MALADES TRAITÉS.

Sur les 39 porteurs d'oxyures, 13 n'ont pas été revus.

Sur les 26 malades contrôlés, on compte 12 guérisons d'emblée certaines, 10 guérisons probables, 4 échecs certains.

Donc, le pourcentage de guérisons certaines pour les malades contrôlés est également de 46 %.

3 malades, dont la première cure s'est soldée par un échec, ont guéri après une deuxième cure.

L'échec de l'observation 47 est en partie due à des vomissements précoces qui ont rejeté le médicament.

Il y eut 10 recontaminations sur l'ensemble des 26 malades contrôlés.

Conclusion.

Ainsi, dans l'oxyurose, le MK 360 administré en une cure unique dosée à 50 mg/kg, entraîne 46 % de guérisons certaines, 37 % de guérisons probables, 17 % d'échecs certains, et n'empêche pas les recontaminations.

CHAPITRE II

EXPERIMENTATION DU THIABENDAZOLE DANS L'ANGUILLULOSE HUMAINE

Nous avons appliqué la nouvelle thérapeutique à 6 cas d'anguillulose, recrutés dans divers services hospitaliers à Lyon et Saint-Etienne.

Les lieux de contaminations étaient variés : Indochine (2 cas), La Réunion (1 cas), La Martinique (1 cas), Saint-Etienne (1 cas).

L'infestation, d'apparition récente pour le dernier, remontait à plusieurs années dans les 5 autres cas.

Diagnostic : technique des examens coprologiques

Trois techniques sont mises en œuvre simultanément :

- l'examen direct ;
- l'examen après enrichissement par la méthode de Téléman-Rivas ;
- la coproculture.

A. — L'examen direct.

Un petit fragment de matières fécales fraîches, gros comme une tête d'épingle, est dilué dans une goutte d'eau physiologique, sur une lame. Une lamelle de 20 mm/20 mm est posée sur cette préparation. La dilution doit être telle qu'elle forme une couche mince et homogène de lecture facile.

On cherche au microscope (grossissement 10) les larves de *Strongyloïdes stercoralis* qui sont alors de type rhabditoïde. Leur éclosion s'est faite dans l'intestin.

Il s'agit de petits vers cylindriques dont la taille est de 200 à 300 microns sur 14 à 16 microns. Leur œsophage est renflé pos-

térieurement en bulbe. La cavité buccale est rudimentaire. L'extrémité postérieure se termine en pointe.

On ne peut les confondre avec les larves rhabditoïdes d'*Ankylostome*. Celles-ci ont une cavité buccale longue et étroite, et surtout elles n'éclosent qu'à partir du troisième jour de l'émission des selles.

B. — *La méthode de Télémán-Rivas.*

Le volume d'une noix de selles est délayé dans 5 à 10 ml d'une solution aqueuse à 5 % d'acide acétique.

Après avoir éliminé les débris les plus volumineux par sédimentation ou tamisage, on émulsionne dans un tube à centrifuger avec un égal volume d'éther.

Après deux minutes de centrifugation à 1 000 tours-minute, 4 couches se superposent dans le tube : couche éthérée superficielle, couche aqueuse avec à l'interphase un anneau compact plus ou moins épais et plus ou moins adhérent, enfin le sédiment.

On examine une goutte de ce sédiment dilué dans quelques gouttes d'eau et on compte le nombre de larves qui existent sous une lamelle de 20 mm/20 mm.

C. — *La coproculture. Technique utilisée sur le conseil du Professeur Coudert.*

Une coupelle creuse en pyrex à bords verseurs est remplie d'eau à moitié. Sur le fond est déposé un godet de 3 cm de haut tapissé par une bande de papier filtre de 1 cm de largeur dépassant largement les bords et pouvant retomber dans l'eau de la coupelle. Dans le godet sont déposés environ 5 cc de selles. La bande de papier filtre joue le rôle d'une mèche et humidifie les selles en permanence. Elle sert aussi de chemin aux larves écloses qui gagnent l'eau propre de la coupelle, si bien qu'il est facile de recueillir le culot après centrifugation pendant une minute à 1 000 tours-minute. Une goutte du culot est placée sous une lamelle de 20 mm/20 mm et le nombre de larves qu'elle recouvre est noté. On en déduit par le calcul le nombre total de larves contenues dans le culot.

Il s'agit de larves strongyloïdes ou filariformes, infectieuses, longues et étroites : 700 microns/12 microns. Leur tube digestif

est droit avec un œsophage cylindrique. L'extrémité postérieure est fourchue, alors que les larves strongyloïdes d'Ankylostome ont une extrémité postérieure pointue. Elles pullulent dans la coupelle vers le sixième jour.

Cette coproculture permet d'observer également l'évolution des larves rhabditoïdes. A la quarante-huitième heure, elles se sont transformées en adultes, qui vont disparaître en 21 heures. Les adultes des deux sexes, qui se trouvent dans le godet central, sont de petits vers de 1 mm sur 50 microns. Leur œsophage présente un renflement piriforme postérieur. L'extrémité postérieure du mâle, incurvée et effilée, porte deux courts spicules accompagnés d'une pièce chitineuse brunâtre. La femelle est effilée postérieurement. L'utérus est rempli d'œufs disposés en file et présentant tous les degrés d'évolution, de la segmentation à l'embryonnement.

La dose thérapeutique

Les malades, tous hospitalisés, ont reçu par voie orale, le matin à jeun, des doses de 30 à 50 mg/kg de Thiabendazole, soit une seule fois, soit deux jours de suite.

Le contrôle thérapeutique

Le contrôle thérapeutique a été effectué après le traitement en pratiquant des examens coprologiques, comprenant toujours une coproculture, le plus longtemps et le plus fréquemment possible. D'après Deschiens, les périodes spontanément muettes à l'examen coprologique ne dépassent pas 4 à 5 jours et des examens quotidiens pendant 7 jours mettent à l'abri d'une erreur, à condition que les selles soient molles. Nous avons utilisés dans la mesure du possible ces séries de 7 coprocultures successives.

Les recherches des larves dans le liquide de tubage duodénal a été pratiquée une fois.

La guérison clinique ne peut être considérée comme un critère d'efficacité sur le plan pratique, car les troubles accusés : douleurs abdominales, urticaire, diarrhée, suivent une évolution cyclique et régressent spontanément.

Enfin, l'éosinophilie varie de façon décevante, sans parallélisme avec les résultats de la coprologie.

Les observations

OBSERVATION XIX

B... Antoine, 43 ans, 74 kg.

Malade qui a fait de très nombreux séjours à l'étranger : Afrique Occidentale Française, Maroc, Indochine, Algérie, Italie.

Dans ses antécédents, on retrouve un épisode de polynévrite béri-bérique avec dysenterie amibienne et un paludisme.

A l'occasion d'une hospitalisation, le 3-1-62, on retrouve des larves de *Strongyloides stercoralis* dans ses selles. Par ailleurs, ce malade présente probablement un abcès du foie avec migration sus-diaphragmatique et une image pleuro-pulmonaire de la base droite. En dehors de la thérapeutique antibiotique qui a été administrée à ce malade pour cet abcès hépatique, il a reçu une dose de 3 g de MK 360, c'est-à-dire 40 mg/kg en une seule fois.

Les examens directs des selles et les coprocultures pratiqués les 6^e, 7^e, 8^e et 9^e jours ont montré l'absence formelle de *Strongyloides stercoralis*.

La dose de MK 360 a été assez bien supportée.

Conclusion : anguillulose ancienne probablement contractée en Indochine, guérie par une seule dose de 40 mg/kg de MK 360, assez bien tolérée.

OBSERVATION LVIII

P... Robert, 39 ans, 56 kgs.

Ce malade, employé dans une usine de produits chimiques, a fait un séjour en Indochine de 1945 à 1947.

En août 1947, sur le bateau qui le rapatriait, survient un épisode dysentérique. Les examens coprologiques montrent la présence d'amibes. Emétine et Stovarsol le guérissent.

Ce n'était que le début d'une longue histoire clinique, ressortissant à la fois de la pneumophtisiologie et de la parasitologie.

En septembre 1947, il est hospitalisé à l'Hôpital Militaire Desgenettes pour rechute de dysenterie. La coprologie montre alors l'association d'amibes hématophages, d'œufs d'ascaris, d'anguillules et de divers flagellés. Il reçoit successivement : Entérovioforme, Pénicilline + Emétine, Ganidan, Nivaquine + Quinacrine ; enfin Emétine + Stovarsol. On ignore le résultat de ce traitement.

En décembre 1948, des anguillules sont retrouvées à l'occasion d'un épisode diarrhéique et disparaissent après cure au Violet de Gentiane.

En janvier 1951, un examen radiologique systématique découvre un infiltrat du sommet droit traité par pneumothorax à l'Hôpital de Vienne. Les examens de crachats n'avaient pas montré de B.K. à cette époque. A ce moment on retrouve des anguillules, traitées par la Notézine. Les parasites ne sont plus retrouvés après se traitement.

En mai 1954, le malade est hospitalisé à l'Hôpital Saint-Joseph pour une orchio-épididymite dont le diagnostic étiologique ne put être établi.

En février 1955, hospitalisation dans le Service du Docteur Vachon pour baisse de l'état général et douleurs abdominales. Des larves d'anguillules sont trouvées et le malade reçoit Notézine + Violet de Gentiane.

En janvier 1958 : Bismuth + Stannoxil.

En 1960 : cure de 6 mois de Déselmine.

En mai 1962: le malade est à nouveau hospitalisé (successivement dans les Services du Professeur Thiers, puis du Docteur Despierres, puis du Docteur Touraine). Il entre pour diarrhée, température à 39°, amaigrissement de 6 kgs en 2 mois, point de côté dorsal gauche. La radiologie montre un infiltrat excavé du sommet gauche et des B.K. sont présents dans les crachats.

Des larves d'anguillules sont encore constatées dans les selles. Le malade reçoit du Pamoate de Pyrvinium, puis devant l'échec de cette médication, de la Déselmine, de juin à septembre. Les examens de selles sont négatifs pendant cette cure, mais le 15 octobre, on trouve à nouveau des larves.

Le 7 novembre, le malade ingère le matin à jeun 3 g de MK 360 (suspension).

La tolérance a été médiocre : brouillards visuels, lipotthymies.

La glycémie n'a pas été modifiée :

— la veille du traitement :

— 0,80 le matin à jeun ;

— 0,87 avant le repas de midi ;

— le jour du traitement :

— 0,76 le matin à jeun ;

— 0,78 à 12 heures ;

— 0,89 à 16 heures ;

— le lendemain : 0,97 le matin à jeun ;

— le surlendemain : 1,04 le matin à jeun ;

— le 23^e jour : 1,04 le matin à jeun.

L'évolution de l'éosinophilie n'a pas permis de suivre l'efficacité du traitement :

— 4 % le 28 mai 1962 ;

— 0 % le 6 novembre, veille du traitement ;

— 1 % le 10 novembre ;

— 5 % le 4 décembre.

Au point de vue clinique, les épisodes diarrhéiques et douloureux abdominaux associés à des poussées urticariennes, fréquents avant le traitement, ont disparu durant les deux mois suivants.

De nombreux examens de selles ont été pratiqués. Les coprocultures furent négatives les 3^e, 10^e et 23^e jours après le traitement. De nouveaux contrôles effectués après 2 mois, puis les 4^e, 5^e et 6^e mois, ne décelèrent pas de larves.

Mais sur une série de 6 coprocultures journalières consécutives effectuées à partir du 25-6-62, la dernière se révéla positive (100 larves).

Conclusion : anguillulose ancienne contractée en Indochine, non guérie par une seule dose de 50 mg/kg de MK 360, mal toléré. L'échec a été constaté après 9 mois de guérison apparente.

OBSERVATION LIX

B... Philippe, 38 ans, 55 kgs.

Ce malade, Sicilien, est en France depuis 1949. Tous les ans, il fait un séjour de quelques semaines en Sicile, au mois de juillet.

C'est un mineur de fond du Bassin de Saint-Etienne.

Dans ses antécédents pathologiques, on relève en 1959 la découverte d'une silicose pulmonaire. Pensionné à 10 %, il continue le travail au fond.

Le 2-1-63 : il est hospitalisé dans le Service du Docteur Riffat, à Saint-Etienne, pour un épisode digestif aigu. Depuis deux jours il présentait des douleurs abdominales diffuses sans contractions et une diarrhée jaune claire et sanglante à 9 selles par jour. Ces phénomènes ont disparu en quelques jours et ne se sont pas reproduits.

Les radiographies après lavement baryté ont objectivé quelques diverticules, et une rectoscopie n'a pas montré de lésions rectales.

La découverte d'une éosinophilie à 33 % le 19 janvier fit entreprendre des recherches dans le sens d'une parasitose et des larves d'anguillule furent découvertes à l'examen direct des selles.

Le 27 février, le malade ingère le matin à jeun 3 g de MK 360 (comprimés).

La tolérance a été parfaite.

La glycémie n'a pas été modifiée :

— la veille du traitement :

— 0,70 le matin à jeun ;

— 0,75 avant le repas de midi ;

— le jour du traitement :

— 0,65 le matin à jeun ;

— 0,80 à 13 h 30 ;

— 0,92 à 17 h 30 ;

- le lendemain : 0,70 le matin à jeun ;
- le surlendemain : 0,70 ;
- le 8^e jour : 0,80 ;
- le 16^e jour : 0,80.

Les examens de selles ont été négatifs les 3^e, 11^e et 20^e jours après le traitement. Six mois plus tard, 7 examens coprologiques avec coprocultures ont montré l'absence de larves.

L'éosinophilie est passée de 33 % de 27 février à 10 % le 16 mars.

Conclusion : anguillulose, probablement contractée dans une mine de Saint-Etienne récemment, traitée par une seule dose de 50 mg/kg de MK 360, bien tolérée. La guérison est confirmée au 6^e mois sur 7 examens de selles consécutifs.

OBSERVATION LX

D... Claude, 39 ans, 56 kgs.

Ce malade, officier, a fait un séjour de 28 mois en Indochine en 1951-1952 et a vécu 5 ans en Afrique du Nord.

En Indochine, il a contracté une amibiase traitée par l'Emétine et guérie sans rechute ni séquelle. Mais depuis cette époque, il signale des épisodes d'asthénie, de douleurs épigastriques évoluant par courtes crises, et des poussées d'urticaires siégeant sur les cuisses, très prurigineuses, entraînant l'insomnie, survenant assez régulièrement tous les 2 mois, durant 4 à 5 jours, la première étant survenue sur le bateau qui le ramenait d'Indochine.

En février 1963, il est hospitalisé à l'Hôpital Militaire Desgenettes, dans le Service du Médecin-Commandant Roumagoux, pour une pneumopathie subaiguë du segment de Fowler droit. A cette occasion, une éosinophilie à 16 % fait pratiquer un examen de selles qui découvre des larves d'anguillules (2 000 à la coproculture) et des œufs de trichocéphales (un sous la lamelle après Télémán-Rivas).

Le 5 mars, le malade ingère le matin à jeun 3 g de MK 360 (suspension).

La tolérance a été parfaite.

La glycémie n'a pas été modifiée :

- la veille du traitement :
 - 0,83 le matin à jeun ;
 - 0,86 avant le repas de midi ;
- le jour du traitement :
 - 0,84 le matin à jeun ;
 - 0,98 avant le repas de midi ;
- le lendemain : 0,86 ;
- le 16^e jour : 0,88.

Les poussées d'urticaire ne se sont pas reproduites.

L'éosinophilie est passée de 14 % le 4 mars à 10 % le 24 mars.

Les œufs de tricocephales, encore présents les 2^e et 3^e jours, n'ont pas été retrouvés le 16^e jour.

Mais les coprocultures, qui montraient une grande abondance de larves d'anguillules avant le traitement, puis étaient négatives les 2^e et 3^e jours après le traitement, furent à nouveau trouvées faiblement positives le 16^e jour (24 larves).

Une deuxième cure est tentée.

Le 8-6-63, le malade absorbe à 7 heures 2 g de MK 360 (suspension).

Le médicament a été très mal toléré.

Vers 11 heures, le malade présente des douleurs de la fosse iliaque droite avec lipothymies, sans nausées, ni diarrhée. T.A. : 12,5/8.

A 13 heures, apparaissent progressivement des douleurs épigastriques et surtout lombaires très violentes. Le malade, plié en deux, agité, cherche en vain une position antalgique et marche dans sa chambre. A 14 heures T.A. : 15/8.

A 16 heures, il émet des urines bouillon de bœuf avec sédiment important dont se dégage une odeur de putréfaction aigrette. Ces urines contiennent :

- sucre : 0 ;
- albumine : 0,70 g/l ;
- urée : 14 g/l ;
- pigments biliaires : + ;
- sels biliaires : ++ ;
- sédiment brunâtre, nombreuses hématies, débris de cylindres granuleux, quelques cellules rénales. La veille, sédiment normal.

Urée sanguine : 0,26 (0,25 la veille).

Pas d'anurie.

Le 10 juin :

- urée sanguine : 0,32 ;
- dans les urines :
 - albumines : 0 ;
 - sucre : 0 ;
 - urée : 23 g/l ;
 - pigments et sels : 0.

Le malade était porteur d'une miliaire lipiodolée à la suite d'un examen radiologique pratiqué la veille. Il n'a pas gardé le lit après la prise du médicament, et n'a pas restreint son alimentation au repas de midi.

Résultats du traitement :

L'éosinophilie est passée de 13 % le jour du traitement à 19 % le surlendemain.

Les examens coprologiques, qui montraient quelques larves d'anguillules (24 à la coproculture) et quelques œufs de trichocéphale

(1 sous la lamelle) la veille du traitement, étaient négatifs les 3^e et 5^e jours pour l'anguillule, mais encore positifs pour le trichocéphale (respectivement 3 et 1 œuf sous la lamelle).

Conclusion : anguillulose ancienne probablement contractée en Indochine et trichocéphalose traitées par 2 cures de MK 360.

La première cure a été un échec pour les deux parasitoses.

La seconde fut un échec pour la trichocéphalose, et un succès pour l'anguillulose. Mais on manque de recul pour affirmer la guérison.

Enfin, si la première cure de 3 g a été bien tolérée, la seconde, de 2 g, a donné lieu à un incident rénal inquiétant.

OBSERVATION LXI

L... Alex, 22 ans, 61 kgs.

Ce malade est né et a vécu à la Martinique jusqu'en 1960, date à laquelle il s'est engagé dans l'armée. Il a séjourné 4 mois à Lille, puis 20 mois en Algérie.

Il signale dans ses antécédents une helminthiase découverte et traitée à l'âge de 15 ans. Il était parasité par 3 vers dont il ne peut préciser la nature.

Depuis qu'il est en France, il ressent des douleurs rétrosternales basses, à type de brûlure, sans horaire post-prandial, calmées par les pansements gastriques, sans rythmicité définie.

Le 18-4-63, il est hospitalisé à l'Hôpital Militaire Desgenettes, dans le Service de Dermatologie (Médecin-Commandant Bonjean), pour balanoposthite du sillon et du fourreau, avec adénopathies bilatérales des aines plus importantes à gauche. Deux sérologies spécifiques ont été négatives. C'est à ce moment qu'on découvre une éosinophilie à 10 % et des larves d'anguillules dans les selles.

Le 6 juin, le malade reçoit à jeun 2 g de MK 360 (suspension).

La veille du traitement, on comptait 8 000 larves à la coproculture et 15 œufs de trichocéphales par lamelle.

Les coprocultures ont été trouvées négatives les 7, 8, 9, 11 et 13 juin, ainsi que le 16 juillet et le 30 août.

Les œufs de trichocéphales ont persisté, mais diminué à 5 par lamelle.

L'éosinophilie, à 8 % le 5 juin, n'a pas été suivie.

La glycémie était à 0,80 g/l au 5^e jour.

Les phosphatases alcalines sont passées de 2,5 unités Bodansky le jour du traitement à 1 unité le 7^e jour.

La tolérance clinique a été mauvaise : dès la 2^e heure, le malade a présenté des nausées très fortes, une sensation d'ébriété, avec démarche festonnante constatée par l'entourage, de l'anorexie.

Ces troubles se sont atténués à la 5^e heure, mais le malade est resté asthénisé 48 heures. T.A. à la 5^e heure : 12/8.

Devant ces incidents, la deuxième dose de 30 mg/kg, prévue pour le lendemain, n'a pas été administrée.

Conclusion : anguillulose et trichocéphalose traitées par une dose de 30 mg/kg de MK 360, mal tolérée. Succès pour l'anguillulose. Echec pour la trichocéphalose.

OBSERVATION LXII

R... Roland, 21 ans, 60 kgs.

Ce malade, né à La Réunion, y a vécu jusqu'en octobre 1962, puis est venu en France effectuer son service militaire.

Il ne signale dans ses antécédents que de vagues épisodes douloureux épigastriques sans caractère particulier.

Le 15 juin 1963, il est hospitalisé à l'Hôpital Militaire Desgenettes dans le service du Médecin-Commandant Bonjean pour une poussée d'urticaire généralisée, ayant duré quatre jours, attribuée à une injection intra-musculaire de Pénicilline-Streptomycine.

A l'entrée, l'éosinophilie est à 19 %. Les examens coprologiques montrent :

- des larves d'anguillule en abondance (10.000 à la coproculture) ;
- des œufs de trichocéphale (100 par lamelle après Téléman-Rivas).

Deux jours de suite, les 16 et 17 juillet, le malade absorbe le matin à jeun 1.80 g de MK 360 en suspension.

La tolérance a été parfaite.

Les coprocultures pratiquées pendant 7 jours consécutifs à partir du 16 juillet ont été négatives.

Les œufs de trichocéphales persistent, mais diminués de 50 %.

Conclusion : Anguillulose et trichocéphalose traitée par deux prises de 30 mg/kg de MK 360. Succès pour l'anguillulose. Echec pour la trichocéphalose.

Résultats

Nous avons pu traiter 6 malades atteints d'anguillulose, et comme l'un de ces malades fut traité deux fois, notre analyse des résultats de cette nouvelle thérapeutique porte sur 7 cures.

Il convient d'emblée de faire une critique de cette expérimentation, nécessaire pour apprécier à leur juste valeur les conclusions qu'elle nous apporte.

En premier lieu, ce travail porte sur un nombre trop restreint de cas, de sorte que nous ne pouvons pas traduire en

TABLEAU VIII

ANGUILLULOSE. RESULTATS DE L'EXPERIMENTATION LYONNAISE

N°	Sexe	Age	Poids	Diagnostic		Dose en g	Contrôles					Conclusion
				Copro- 'cultures	Eosino- philie		Coproculures					
							Nombre	Série de 7	Chronologie	Résultats		
19	M	43	74	larves		3	4	0	J6, J7, J8, J9	0		Guérison probable
58	M	38	56	larves	0 %	3	13	1	J3, J10, J23 J+2, 4, 5, 6 m. J+9 mois : série de 7	+ 100 larves au dernier examen	J4 : 1 % J28 : 5 %	Echec
59	M	38	55	larves	33 %	3	10	1	J3, J11, J20 J+6 mois : série de 7	0	J17 : 10 %	Guérison
60	M	39	56	2 000 larves	14 %	3	3	0	J2, J3, J16	+ 24 larves à J16	J20 : 10 %	Echec
60b	M	39	56	24 larves	13 %	2	2	0	J3, J5	0	J2 : 19 %	Guérison probable
61	M	22	61	8 000 larves	8 %	2	7	1	J1, J2, J3, J4, J5 J+1 mois J+3 mois	0		Guérison
62	M	21	60	10 000 larves	19 %	1,80, 2 j.	7	1	J0, J1, J2, J3, J4, J5, J6	0		Guérison

termes statistiques les résultats obtenus. Le recrutement de nos malades porte avant tout sur des sujets ayant séjourné à l'étranger, en zone d'infestation endémique, donc assez rares à Lyon. Cependant, les Docteurs Garin et Riffat viennent de mettre en évidence une nouvelle source d'anguillulose, probablement importante, dans le Bassin Minier de Saint-Etienne. La thérapeutique de cette parasitose risque de devenir dans peu de temps un problème d'actualité dans la région lyonnaise.

La qualité de nos critères de guérison pose un second problème. L'un de nos malades (Observation LVIII) fut considéré comme un succès pendant 9 mois, sur la foi d'examens coprologiques effectués régulièrement et même d'un tubage duodénal, tous négatifs. Or, après 9 mois de guérison, une série de 6 coprocultures, effectuées 6 jours de suite, révéla une faible infestation, et ceci seulement au sixième examen, après 5 résultats successifs négatifs. Ce fait nous prouve qu'il est prématuré de conclure à l'efficacité de la thérapeutique, et met en évidence l'intérêt de cette méthode des 7 coprocultures successives. Sur nos 7 cures, 3 ont échappé à un contrôle aussi rigoureux, ce qui laisse planer un doute sur l'efficacité de 2 cures (Observation XIX et LXb) ; la troisième ne pose pas de problème, puisque c'est un échec (Observation LXA).

Quoi qu'il en soit, nous appellerons succès les cures qui ont été suivies de 7 coprocultures journalières négatives. Les cures suivies de coprocultures négatives, mais effectuées isolément, seront considérées comme cas douteux.

Il n'est d'ailleurs pas prouvé que cette méthode soit absolument sûre. Si une série de 7 coprocultures journalières consécutives nous paraît nécessaire, nous ne savons pas si elle est suffisante, et s'il ne faut pas la renouveler une ou plusieurs fois par la suite.

Enfin, nous avons appliqué le Thiabendazole sur des terrains manquant d'homogénéité. Si nous pouvons trouver une unité de sexe (tous les cas sont masculins) et d'âge (adultes de 21 à 43 ans), les races varient (3 Français ayant séjourné à l'étranger, 1 Sicilien, 1 Martiniquais, 1 Réunionnais, tous transplantés en France au moment de l'expérimentation). L'ancienneté de l'infection est une variable dont il faut également tenir compte ; celle-ci s'étendait de 17 ans à quelques jours ou semaines chez un malade récemment infesté. Par ailleurs, le MK 360

a dû exercer son action sur des organismes modifiés par des maladies autres que l'anguillulose : tuberculose, pneumopathie, silicose en particulier. Il n'est pas exclu que le métabolisme de la drogue soit perturbé par quelque déficience viscérale, expliquant des irrégularités dans l'efficacité, ou des sensibilisations anormales vis-à-vis des effets secondaires.

Dans une première série, 4 cures ont été pratiquées en dose unique élevée, une de 40 mg/kg, les 3 suivantes de 50 mg/kg. Sur ces 4 cures, on compte 2 échecs et un cas douteux, ce qui nous a amené à modifier le mode d'emploi du médicament, d'autant plus que 2 cures avaient été mal supportées. Le seul succès obtenu à la dose de 50 mg/kg s'applique à un malade récemment infesté (Observation LIX), ce qui peut être considéré comme un indice en faveur d'une meilleure curabilité de l'infestation récente.

Les 3 cures suivantes ont donné 2 succès et un cas douteux. Le schéma thérapeutique prévoyait la prise de 30 mg/kg, deux jours de suite. Malheureusement, un seul de nos malades a pu suivre ce schéma, les deux autres ayant présenté après la première prise médicamenteuse des incidents tels que la deuxième prise fut jugée trop dangereuse. Ces deux malades, pesant environ 60 kg, reçurent 9 ml de MK 360 suspension, ce qui correspondait à 1,80 g de produit actif, soit 30 mg/kg. La violence des effets secondaires provoqués par cette dose, joint à son efficacité sur la parasitose, permet de supposer que les 9 ml contenaient plus de 1,80 g de MK 360, et comme il s'agissait du fond d'un flacon, peut-être insuffisamment agité lors des prélèvements précédents, l'hypothèse d'un accroissement de concentration du médicament est plausible. Nous avons gardé l'une des petites fioles contenant une dose de 9 ml de MK 360, afin de faire doser la quantité de principe actif qu'elle contient par les Laboratoires Merck, Sharp et Dohme.

L'analyse de nos échecs montre enfin que, si la parasitose persiste, le Thiabendazole a cependant exercé un effet important sur le parasite, dans le sens d'une diminution. On ne trouve que 100 larves dans la coproculture du malade LVIII, 9 mois après le traitement. Dans l'observation LXa, le nombre de larves passe de 2 000 à 24.

En somme, 7 cures de MK 360 appliquées à Lyon sur 6 malades ont donné 2 échecs, 2 guérisons probables et 3 succès, et

dans les échecs fut noté une diminution importante du parasitisme.

Les succès rapportés par l'expérimentation lyonnaise prouvent l'efficacité de la Thiabendazole contre l'anguillulose humaine, et il semble que le maximum de succès et le minimum d'inconvénients soient assurés par l'emploi d'une dose de 30 mg/kg répétée deux jours de suite.

CHAPITRE III

EXPERIMENTATION DU THIABENDAZOLE DANS L'ANKYLOSTOMOSE HUMAINE

Six observations lyonnaises ont été rassemblées, concernant quatre hommes et deux femmes. Le lieu de contamination est varié : Cameroun, Guinée, Tchad, Sénégal, Afrique occidentale, Indochine. Trois malades sont Français d'origine et trois sont extra-métropolitains. L'ancienneté de l'infestation est supérieure à cinq ans pour au moins quatre de ces malades.

Le diagnostic.

Le diagnostic est porté sur les examens de selles après enrichissement par la méthode de Janekso-Urbanyi. Les résultats s'expriment en nombre de croix :

+..... entre 1 et 6 œufs d'ankylostomes sous une lamelle de 20 mm de côté ;
++.... entre 7 et 15 œufs ;
++++.. entre 16 et 30 œufs.

Cet examen est complété aussi souvent que possible par une coproculture réalisée selon la méthode proposée par le Professeur Coudert et exposée à propos du diagnostic de l'anguillulose.

Un hémogramme est pratiqué pour apprécier le degré de l'anémie et l'importance de l'éosinophilie.

La dose thérapeutique.

Le médicament a été donné, soit à la dose unique de 50 mg/kg (Observations 10, 10b, 15, 15b, 53), soit à la dose de 50 mg/kg répétée deux jours de suite (Observation 5), soit à la dose de 30 mg/kg répétée trois jours de suite (Observation 56), quatre

jours (Observations 15t, 53b), cinq jours (Observation 56b) ou six jours (Observation 53t).

Contrôle thérapeutique.

Le contrôle thérapeutique a été effectué par les examens de selles selon la méthode de Janekso-Urbanyi, les coprocultures éventuellement, et les hémogrammes à la recherche d'une diminution ou disparition de l'éosinophilie.

Observations

OBSERVATION V

R.P. D... Marcel, 47 ans, 72 kgs.

Missionnaire de retour du Tchad atteint d'un polyparasitisme : bilharziose vésicale, ankylostomose, amibiase intestinale.

Un traitement mixte a permis de guérir ce malade dans un premier temps de sa bilharziose urinaire. A la date du 22-11-61, les examens d'urines à la recherche d'œufs de schistosoma hæmaturum sont négatifs. Par contre, l'examen de selles après enrichissements (méthode de Janekso-Urbanyi) permet de découvrir 5 à 6 œufs d'ankylostomes sous une lamelle de 12 mm. A cette date, l'éosinophilie est à 20 %, et il n'existe plus aucun signe d'anémie. On administre alors une dose de 3,60 g de MK 360 pendant 2 jours de suite.

La première a été bien supportée, alors que la deuxième a déclenché des vomissements et un état nauséux qui a persisté toute la journée.

Le 25-11-61 : l'examen des selles après enrichissement (méthode de Janekso-Urbanyi) est négatif ; il n'y a plus d'œufs d'ankylostomes. De même les coprocultures pratiquées sur ces selles sont négatives. Un examen fait 3 jours après le traitement est lui aussi négatif et le 11-12-61, c'est-à-dire 20 jours après la dose médicamenteuse, l'examen des selles de la coproculture sont négatives : l'hémogramme montre une éosinophilie à 9 %.

En conclusion, l'administration 2 jours de suite d'une dose de MK 360 (50 mg/kg) a permis de guérir une ankylostomose intestinale vérifiée par 3 examens de selles, 3 coprocultures et l'abaissement du taux des éosinophiles.

OBSERVATION X

K... L., 34 ans, 50 kgs.

Jeune femme de la Guadeloupe séjournant en France depuis plus d'un an.

Cette malade est atteinte d'ankylostomose pour laquelle elle a reçu plusieurs cures de tétrachloréthylène.

En décembre 61, l'éosinophilie est encore à 30 %, mais il n'y a pas d'anémie.

Le 12-12-61 : elle reçoit une dose de 2,50 g de MK 360. A cette date, l'examen des selles avait montré une douzaine d'œufs d'ankylostomes sous une lamelle de 12×12 après un enrichissement (méthode Janesko-Urbanyi).

Tolérance du médicament : assez bonne. Des nausées sont apparues 4 heures après l'administration du produit ; 2 heures après, il y a eu un petit vomissement. Puis, de la diarrhée. L'état normal n'est revenu que le lendemain matin.

Le 15-12-61 : l'examen de selles après enrichissement (méthode de Janekso-Urbanyi) est négatif. L'éosinophilie est à 5 %.

Le 23-12-61 : un nouvel examen de selles montre après enrichissement (méthode de Janekso-Urbanyi) un seul œuf d'ankylostome sous une lamelle de 12×12. L'éosinophilie est à 10 %. Le nombre des globules rouges à 4 250 000 et, devant cet échec, après une seule dose de MK 360 on redonne une nouvelle dose de 2,50 g.

Cette deuxième dose est beaucoup mieux tolérée que la première ; elle n'a eu ni nausées, ni vomissements, ni diarrhée ; par contre, pendant les 4 heures qui ont suivi l'administration du médicament, la malade a éprouvé une impression d'ébriété. La malade dit préférer le MK 360 au tétrachloréthylène.

Le 30-12-61 : l'examen des selles après enrichissement est négatif. L'éosinophilie persiste à 10 %.

Le 20-1-61 : l'examen des selles après enrichissement (méthode de Janekso-Urbanyi) ne montre toujours pas d'ankylostome. L'éosinophilie est à 30 %.

Le 31-3-62 : le malade se plaint toujours de douleurs abdominales, mais l'examen des selles après enrichissement (méthode de Janekso-Urbanyi) est négatif. La coproculture est elle aussi négative. L'éosinophilie persiste à 9 %.

En conclusion, ankylostomose certaine, résistante qui a été guérie par 2 doses de MK 360 à 10 jours d'intervalle. Les contrôles faits les 7^e, 27^e et 100^e jours après la deuxième dose permettent d'affirmer la guérison.

OBSERVATION XV

S... Yancouba, 21 ans, 60 kgs.

Etudiant sénégalais adressé à la Consultation pour un syndrome douloureux abdominal post-prandial. Par ailleurs, ce malade signale

un amaigrissement de 8 kgs et une certaine anesthésie. Dans ses antécédents, on relève en 1956 une ankylostomose avec anémie modérée, pour laquelle il aurait reçu divers traitements non pré-cisés.

L'examen clinique révèle une hépatomégalie à un travers de doigt et une splénomégalie discrète. L'examen des selles après enrichissement (méthode de Janekso-Urbanyi) montre 6 œufs d'ankylostomes sous une lamelle de 12 mm et l'éosinophilie est à 11 %. Il n'y a pas d'anémie : G.R. = 4 850 000.

Le 16-12-61 : on administre une dose de 3 g de MK 360.

Tolérance du médicament : a été moyenne. Les nausées sont apparues dans la demi-heure qui a suivi la prise médicamenteuse, ainsi que des vertiges qui ont persisté pendant 6 à 8 heures ; dans le cours de l'après-midi, quelques céphalées et une diarrhée abondante. Par contre, le malade n'a pas vomi et a pu s'alimenter normalement le soir.

Le 23-12-61 : l'examen des selles après enrichissement (méthode de Janekso-Urbanyi) montre 14 à 15 œufs d'ankylostomes sous une lamelle de 12 mm. L'éosinophilie est à 14 %.

On redonne une dose de 3 g de MK 360.

La tolérance de cette deuxième dose, administrée vers 11 heures du matin, est assez comparable à celle de la première dose ; dès la prise médicamenteuse et jusqu'à 19 heures il y eut des vertiges et des nausées, mais il n'y a pas eu de vomissements ; des céphalées sont apparues entre 13 et 19 heures. Si cet étudiant n'a pas mangé au repas de midi, il a par contre diné à 19 heures avec appétit.

Le 27-12-61 : l'examen des selles après enrichissement (méthode de Janekso-Urbanyi) montre encore 10 œufs d'ankylostomes sous une lamelle de 12 mm et l'éosinophilie est à 10 %.

On change alors de tactique et on donne une dose de 1,80 g de MK 360 pendant 4 jours de suite.

Tolérance du médicament : a été bien meilleure et le malade n'a présenté aucun des signes précédemment signalés.

Le 30-12-61, c'est-à-dire au 3^e jour de la cure : l'examen des selles permet encore de déceler un œuf d'ankylostome sous la lamelle et l'éosinophilie est toujours à 10 %.

Le 6-1-62 : l'examen des selles (enrichissement : méthode de Janekso-Urbanyi) et la coproculture sont négatifs. L'éosinophilie sanguine est à 8 %.

Le 10-2-62, c'est-à-dire environ 45 jours après la dernière administration médicamenteuse : le malade va bien, ne ressent plus les troubles digestifs pour lesquels il avait consulté ; l'examen des selles (enrichissement : méthode de Janekso-Urbanyi) ne montre plus d'ankylostomes ; l'éosinophilie est tombée à 5 %, le nombre des G.R. à 5 250 000 et le taux d'hémoglobine à 100 %.

En conclusion : ankylostomose rebelle chez un étudiant sénéga-

lais, pour lequel 2 doses uniques de 50 mg/kg ont été suivies d'échec. Par contre, la dose de 30 mg/kg répétée 4 jours de suite a permis une guérison tant clinique que biologique. Là encore, il faut remarquer la nette différence de tolérance entre la dose de 50 mg/kg et celle de 30 mg/kg.

OBSERVATION LIII

B... René, 29 ans, 53,400 kgs.

Dans les antécédents de ce malade, on relève des séjours en Indochine, en Afrique du Sud et en Algérie. Retour en France depuis l'année 1955. Depuis cette date, il est traité pour une entérococolite chronique en relation probable avec une ankylostomose et une trichocéphalose.

Hospitalisé au cours du mois de mai 1962, l'ankylostomose est vérifiée. On trouve aux dates du 14 et 16-5, 25 œufs d'ankylostomes après enrichissement par la méthode de Janekso-Urbanyi dans les selles. Le nombre des globules rouges est à 4 190 000 avec un taux d'hémoglobine à 100 %. Le fer sérique est à 70 gammas et l'éosinophilie à 5 %.

Le 17-5-62 : une première dose de MK 360 de 2,75 g est administrée.

Dès le lendemain, on vérifie qu'il y a encore des œufs d'ankylostomes dans les selles, ainsi que les 19, 21, 22 et 23-5. Il est trouvé par la méthode de Janekso-Urbanyi entre 15 et 20 œufs d'ankylostomes à chaque examen.

Après ce premier échec, on administre une deuxième cure de MK 360 à la dose de 30 mg/kg, c'est-à-dire 1,60 g pendant 4 jours.

Si 2 jours après la fin du traitement, l'examen des selles est négatif, le 9-6-62 on retrouve 25 œufs d'ankylostomes sous la lamelle et la coproculture est positive. Il en est de même à la date du 23-6-62, c'est-à-dire 25 jours après.

On redonne une troisième cure de MK 360 à la dose de 1,60 g et pendant 6 jours.

Le 6^e jour, le 7-7-62, on retrouve encore une vingtaine d'œufs d'ankylostomes sous la lamelle après enrichissement (méthode de Janekso-Urbanyi) et l'éosinophilie à 9 %.

On change alors de tactique et on administre au malade un sel de béphénium.

Tolérance : si la dose de 50 mg/kg a entraîné une légère sensation d'ébriété, les 2 cures, une fois de 4 jours et une fois de 6 jours, à la dose de 30 mg/kg, ont été bien tolérées.

Il faut cependant signaler qu'à l'occasion de la deuxième cure, alors que la glycémie était à 1,36 g la veille du jour où commença la deuxième cure, les glycémies du 30,5 furent 0,09. 1-6 : 0,88. 2-6 : 0,76. Le dernier jour de la cure de Mk 360 se situant le 29-5.

En conclusion, ankylostomose rebelle qui a résisté à une première dose de MK 360 (50 mg/kg) et à 2 cures : une de 4 jours et une autre de 6 jours à la dose de 30 mg/kg. La tolérance médicamenteuse, là encore, a été bonne à la dose de 30 mg/kg. Il faut cependant signaler une baisse du taux de la glycémie modérée apparue le 3^e jour qui a suivi la deuxième cure.

OBSERVATION LVI

N... Maurice, 24 ans, 76 kgs.

Ce Camerounais, originaire de la région de Douala, est en France depuis septembre 1962. Il travaille dans la métallurgie.

Il est noté dans les antécédents un paludisme probable dans l'enfance et une intervention pour hydrocèle en Afrique.

En bonne santé jusqu'en février 1963, il est hospitalisé dans le Service du Professeur Plauchu pour une affection aiguë associant une fièvre à 39° et une opacité de petite taille, grosse comme une amande, floue et non homogène située à la base droite.

Cet épisode aigu est rentré rapidement dans l'ordre, mais la numération-formule montrant une éosinophilie à 22 %, le malade est adressée à la Consultation de Parasitologie du Docteur Garin.

S'est ainsi que le 16-2-63 l'examen des selles montre :

— œufs d'ankylostomes : + ;

— œufs de trichocéphales : +.

Le malade reçoit 2 g de MK 360 pendant 3 jours consécutifs.

Un examen de selles pratiqué 8 jours plus tard montre :

— absence d'œufs d'ankylostomes ;

— persistance des œufs de trichocéphales.

L'éosinophilie est tombée à 5 %.

Une cure de Déselmine est entreprise pour débarrasser le malade des trichocéphales.

Le 23-3-63 : les œufs de trichocéphales ont disparu, mais des œufs d'ankylostomes sont présents. L'éosinophilie est toujours à 5 %. La radiographie pulmonaire est normale.

Le malade reçoit 2,5 de MK 360 pendant 5 jours consécutifs.

Les examens de selles pratiqués les 8^e, 15^e, 21^e, 18^e et 48^e jours de ce traitement sont négatifs.

L'éosinophilie est à 3 % le 21^e jour.

Le médicament a été bien supporté au cours de ces 2 cures.

Donc, ankylostomiase guérie après 2 cures de MK 360.

OBSERVATION LVIII

I... Raphaële, 38 ans, 56 kgs.

Cette malade, originaire de Marseille, a fait un séjour en Guinée de 1950 à 1958. En 1958 furent découverts dans les selles des œufs

d'ankylostomes. En 1962 la malade a subi une hystérectomie totale pour cancer du col utérin.

En juin 1962, à l'occasion de selles glaireuses avec prurit anal et vomissements, des œufs d'ankylostomes sont trouvés dans les selles. Pas de traitement.

En mars 1963, la malade est hospitalisée dans le Service du Professeur Jeune pour une asthénie mise sur le compte de l'ankylostomiase. Le 19 mars l'examen coprologique montre quelques rares œufs d'ankylostomes, et l'hémogramme une éosinophilie à 14 %, avec 4 390 000 hématies et 10 000 leucocytes.

La malade est alors confiée au Docteur Garin qui lui donne, à partir du 22 mars 2 g de MK 360 suspension pendant 5 jours de suite.

La tolérance a été mauvaise : vertiges 20 minutes après la prise du médicament, nausées, un vomissement, anorexie et céphalées pendant les 5 jours du traitement.

L'examen des selles, pratiqué 8 à 15 jours après le traitement, n'a pas montré d'œufs d'ankylostomes.

Le 15 avril, l'hémogramme montrait une éosinophilie à 5 % avec 4 800 000 hématies et 8 000 leucocytes.

Conclusion : ankylostomiase guérie après 5 prises journalières consécutives de 35 mg/kg de MK 360. La tolérance fut médiocre.

Analyse des résultats

Il y a 5 guérisons sur 6 malades et 7 échecs sur 12 cures.

Dans l'observation 5, la guérison a été obtenue après deux doses de 50 mg/kg administrées deux jours de suite. Les contrôles coprologiques du troisième et du vingtième jour ont été négatifs.

Dans l'observation 10, la première dose de 50 mg/kg a été suivie d'un échec puisqu'au 11^e jour on retrouve encore un œuf sous la lamelle. Après une deuxième dose de 50 mg/kg, on obtient la guérison avec des coprologies négatives les 7^e, 27^e et 100^e jours et des coprocultures négatives les 27^e et 100^e jours.

Dans l'observation 15, les deux premières cures à la dose unique de 50 mg/kg ont été suivies d'échecs puisqu'une première fois, 7 jours après, on retrouve 15 œufs sous la lamelle, et une deuxième fois, 4 jours après la deuxième cure, on retrouve encore 10 œufs. Mais après une cure de 4 jours de

TABLEAU IX
ANKYLOSTOMOSE. RESULTATS DE L'EXPERIMENTATION LYONNAISE

N°	Sexe	Age	Poids	Diagnostic			Dose en g	Contrôles				Effet	
				Janekso	Eosino-philie	G.R.		Hb	Selles		Sang		
									Janekso	Copro-cultures	Eosinophilie		G.R.
5	M	47	72	++	20 %	4 750	95	3,6 2 j.	J1 : + J3 : 0 J20 : 0	J1 : 0	J3 : 4 % J20 : 9 %		Guérison
10	F	34	50	++	30 %	3 200		2,5	J3 : 0 J11 : +		J3 : 15 % J11 : 10 %		Echec
10b	F	34	50	+	10 %	4 250	95	2,5	J7 : 0 J27 : 0 J100 : 0	J27 : 0 J100 : 0	J2 : 10 % J27 : 9 % J100 : 9 %	J100 : 4 530	Guérison
15	M	21	60	+	11 %	4 850		3	J7 : ++		J7 : 14 %		Echec
15b	M	21	60	++	14 %			3	J4 : ++		J4 : 10 %		Echec
15t	M	21	60	++	10 %	4 950		1,8 4 j.	J5 : 0 J45 : 0		J5 : 8 % J45 : 5 %	J45 : 5 250	Guérison
53	M	29	53	+++	5 %	4 190		2,75	J2 : + J3 : + J7 : ++	J45 : 0			Echec
53b	M	29	53	++	7 %	4 290		1,6 4 j.	J2 : 0 J11 : +++ J25 : 0		J7 : 10 % J25 : 10 %	J7 : 4 290 J25 : 4 100	Echec
53é	M	29	53	+++	10 %	4 700		1,6 6 j.	J6 : ++		J6 : 9 %		Echec
56	M	24	76	+	22 %	4 290		2 3 j.	J8 : 0 J35 : +		J7 : 5 % J35 : 5 %	J7 : 4 270 J35 : 4 660	Echec
56b	M	24	76	+	5 %	4 660	71	2 5 j.	J8, J11, J21, J28, J48 : 0		J21 : 3 %		Guérison
57	F	38	56	+	14 %	4 390	77	2 5 j.	J8, J15 : 0		J30 : 5 %	J30 : 4 800	Guérison

suite à la dose de 30 mg/kg, les coprologies sont négatives aux 5^e et 45^e jours, la coproculture étant négative au 5^e jour.

Dans l'observation 56, la première cure de 30 mg/kg, 3 jours de suite, est un échec. En effet, si les œufs sont absents au 8^e jour, on en retrouve un mois après. La deuxième cure (2,5 g pendant 5 jours) est un succès, car les œufs ne sont pas retrouvés aux 8^e, 15^e, 21^e, 28^e et 48^e jours après le traitement.

L'observation 57 est un succès puisqu'aux 8^e et 15^e jours après la prise du MK 360, les 5 jours de suite à la dose de 30 mg/kg, les œufs d'Ankylostomose sont absents à l'examen des selles.

Par contre, dans l'observation 53, 3 échecs ont suivi 3 cures successives de MK 360, la première en dose unique de 50 mg/kg, la seconde en doses répétées 4 jours de suite de 30 mg/kg, enfin la dernière en 6 prises quotidiennes de 30 mg/kg.

CHAPITRE IV

EXPERIMENTATION DU THIABENDAZOLE DANS LA TRICHOCEPHALOSE HUMAINE

L'expérimentation lyonnaise compte 7 observations, dont 5 sont des cas de polyparasitisme. Le diagnostic est porté sur la découverte d'œufs de trichocéphale après enrichissement par la méthode de Téléman-Rivas. Le nombre d'œufs trouvés sous une lamelle est compté, et le résultat s'exprime en nombre de croix :

Le contrôle thérapeutique s'effectue sur ces examens coprologiques répétés aussi souvent que possible. La dose thérapeutique est, soit unique, de 50 mg/kg, soit répétée plusieurs jours de suite, et alors de 30 mg/kg.

Observations

Cinq observations concernent des sujets polyparasités, et sont rapportées avec l'oxyurose (III), l'ankylostomose (LVI) et l'anguillulose (LX, LXI, LXII).

Deux observations sont des cas de trichocéphalose isolée :

OBSERVATION XX

M... Paulette, 21 ans, 52,500 kgs.

Le 20-1-62 : jeune fille envoyée par un Service de Gynécologie car à la suite d'une intervention on a découvert une ascaridiose intestinale.

Après un premier traitement à base d'un sel de pipérazine, l'ascaridiose a été guérie, mais un nouvel examen de selles a montré la présence d'œufs de trichocéphales.

Le 27-1-62 : cette jeune fille signale un amaigrissement de 7 kgs en 8 mois, en relation avec une perte de l'appétit, mais par ailleurs elle ne ressent aucune lassitude.

L'examen de selles, après enrichissement (méthode de Rivas) montre des œufs de trichocéphales, environ une dizaine d'œufs, sous une lamelle de 22×22 . Le test de Graham : œufs de trichocéphales '+'. L'hémogramme montre enfin une éosinophilie à 7 %.

On administre alors une dose de 2,50 g de MK 360.

Tolérance du médicament : bonne ; il n'y a eu ni nausées, ni vertiges, ni céphalées. Si elle a sauté son repas de midi sur notre conseil, elle a mangé avec appétit le repas du soir.

Le 3-2-62 : cette jeune fille va bien ; elle a retrouvé un appétit correct, n'a plus de troubles digestifs, mais l'examen de selles après enrichissement montre encore une dizaine d'œufs de trichocéphales sous une lamelle de 22×22 après enrichissement (méthode de Rivas). Dans ces conditions, on essaie un traitement à la dose de 30 mg/kg, c'est-à-dire 1,50 g pendant 5 jours de suite.

Tolérance du médicament : est cette fois bien moins bonne : des vertiges, des nausées sont apparus une heure après l'ingestion du médicament et ont persisté jusqu'au soir, il n'y a pourtant pas eu de vomissements.

Au 4^e jour du traitement, l'examen des selles après enrichissement (méthode de Rivas) montre un œuf normal de trichocéphale sous la lamelle de 22×22 et 2 ou 3 autres altérés et sans corps.

Le 10-2-62 : après 5 jours de traitement à la dose de 30 mg/kg de MK 360, cette jeune fille n'est toujours pas guérie car l'examen des selles, enrichissement par la méthode de Rivas, montre encore 3 œufs de trichocéphales normaux sous la lamelle de 22×22 .

En conclusion, échec d'un traitement de MK 360 à la dose unique de 50 mg/kg, puis à la dose de 30 mg/kg pendant 5 jours d'une trichocéphalose.

OBSERVATION LV

M... Janine, 14 ans, 47,500 kgs.

Jeune fille atteinte depuis 4 ou 5 ans de douleurs abdominales diffuses d'asthénie et chez laquelle l'examen montre un foie dépassant de deux travers de doigt et une rate dépassant d'un travers de doigt.

Cette jeune fille, de retour d'Extrême-Orient, a un examen de selles qui est pratiqué en ville à la date du 13-6-62 et qui montre des larves d'ankylostomes et des œufs de trichocéphales. Un traitement à base d'un sel de béphénium est institué ; celui-ci a été mal supporté et a entraîné des vomissements.

Le 10-7-62 : cette jeune fille se plaint toujours de douleurs abdominales, mais l'examen de selles ne montre après enrichissement (méthodes de Rivas et de Janekso-Urbanyi) plus de larves ou d'œufs d'ankylostomes mais ne montre que des œufs de trichocéphales (une douzaine d'œufs sous la lamelle). L'héogramme montre une éosinophilie à 15 % ; le nombre des globules rouges est normal à 4 450 000. La glycémie est à 0,93 g.

On institue alors un traitement au MK 360 à la dose de 30 mg/kg, c'est-à-dire 1,40 g pris en une seule fois 5 jours de suite.

Tolérance du médicament : a été excellente chez cette malade hospitalisée et couchée : il n'y a eu ni nausées, ni vomissements et surtout aucun vertige. Des contrôles de la glycémie ont été par ailleurs pratiqués. La glycémie du 12-7, après 24 heures de traitement, était de 0,84 ; celle du 13-7 à 0,65 ; celle du 14-7 à 0,63 et celle du 15-7 à 0,85. Le contrôle de la trichocéphalose montre que dès le 2^e jour après la fin du traitement, les œufs de trichocéphale ont disparu, il ne persiste que quelques kystes d'Entamoeba coli. De même, les examens des 3^e, 4^e et 12^e jours montreront eux aussi l'absence d'œufs de trichocéphales et la présence de kystes d'Entamoeba coli.

Jeune fille de 14 ans qui a reçu pour une trichocéphalose 5 jours de suite une dose de 30 mg/kg de MK 360, soit 1,40 g. Ce médicament, qui a été administré sur une malade hospitalisée et couchée, a été particulièrement bien toléré. Il faut signaler seulement qu'au 3^e jour de la cure médicamenteuse, la glycémie faite à jeun avait passé de 0,93 g à 0,63 g. Au point de vue parasitaire, guérison de la trichocéphalose mais persistance de kystes d'Entamoeba coli.

Résultats

11 cures de Thiabendazole furent administrées à 7 malades atteints de trichocéphalose.

Une seule cure fut suivie de guérison, celle de l'observation LV où les œufs ne furent pas retrouvés les 2^e, 3^e, 4^e et 12^e jours suivant le traitement.

3 cures (XXb, LXI, LXII) ont été suivies d'une diminution de l'élimination des œufs.

Enfin, aucune diminution de la production des œufs n'a été constatée dans 7 cures.

Cependant, si sur 7 cures à dose unique on obtient une seule réponse thérapeutique (LXI), 3 résultats intéressants sont obtenus dans les 4 cures à doses répétées (XXb, LV, LXII).

TABLEAU X
TRICHOCEPHALOSE. RESULTATS DE L'EXPERIMENTATION LYONNAISE

N°	Sexe	Age	Poids	Diagnostic		Dose en g	Contrôles		Résultats
				Téléman-Rivas	Eosino-philie		Téléman-Rivas	Eosinophilie	
3	M	8	24	œufs		1,20	J9 : +	J9 : 8 %	Echec
3b	M	8	24	+	8 %	1,20	J30 : nombreux œufs		Echec
20	F	21	52,5	+	7 %	2,50	J7 : + +		Echec
20b	F	21	52,5	+		1,50 5 j.	J4 : + - J5 : +		Echec
29	M	8	24	+	8 %	1,20	J7 : + + +	J7 : 5 %	Echec
55	F	14	47,5	+	15 %	1,40 5 j.	J2 : 0 - J4 : 0 J3 : 0 - J12 : 0		Guérison
56	M	24	76	+	22 %	2 3 j.	J8 : +	J8 : 5 %	Echec
60	M	39	56	+	16 %	3	J2 : + - J3 : + J16 : 0 - J90 : +	J20 : 10 %	Echec
60b	M	39	56	+	13 %	2	J3 : + - J5 : +	J2 : 19 %	Echec
61	M	22	61	+	10 %	2	J7 : + - J9 : + J13 : + - J30 : + J8 : + - J11 : + J16 : +		Echec
62	M	21	60	100 par lame	19 %	1,80 2 j.	J1, J2, J3, J4, J5, J6, J7 : 50 par lame		Echec

CHAPITRE V

EXPERIMENTATION DU THIABENDAZOLE DANS LES HELMINTHIASES A VERS PLATS

Les observations que nous rapportons sont des cas lyonnais étudiés par le Docteur Garin. L'administration de MK 360 dans les helminthiases à vers plats fut toujours suivie d'échec.

Action du Thiabendazole dans le téniasis

Cinq malades porteurs de *Tænia saginata* ont été traités. Le diagnostic fut porté sur la vue d'anneaux de *tænia* expulsés ou sur la découverte d'œufs prélevés à la marge de l'anus par la méthode de Graham.

Le MK 360 fut administré à la dose unique de 50 mg/kg.

Observations

OBSERVATION IX

Docteur C... Lucien, 42 ans, 65,500 kgs.

Le 12-2-61 : ce confrère nous consulte pour un téniasis à *tænia saginata*. Aucun signe fonctionnel. Elimination d'anneaux depuis 24 heures.

On administre une dose de 3,25 g. de MK 360.

Tolérance du médicament : assez bonne. Le malade a ressenti des nausées pendant 6 heures ; l'appétit a été diminué jusqu'au repas suivant le soir. Pas de vomissements, pas de diarrhées.

22-12-61 : le médicament n'a eu aucune action sur l'élimination des anneaux de *tænia*.

En conclusion, échec du MK 360 assez bien toléré sur *tænia saginata*.

OBSERVATION XI

V... Emmanuela. 25 ans, 55 kgs.

Malade atteinte de téniasis à *tænia saginata*. Amaigrissement de 10 kgs. Quelques vertiges : quelques épisodes de diarrhée.

Le 15-12-61 : une dose de 2,75 g de MK 360 est administrée.

Tolérance du médicament : immédiatement après la prise médicamenteuse, la malade s'est sentie ébrieuse : elle est tombée dans les escaliers en rentrant chez elle : elle a dû s'aliter : elle s'est endormie pendant 2 heures. Au réveil, nombreux vertiges, puis vers 16 heures apparition de nausées. De 16 h 30 à 19 heures, vomissements incoercibles alimentaires puis bilieux. Les symptômes se sont atténués vers 19 heures. Elle a pu prendre son repas du soir. Elle ne signale ni diarrhée, ni céphalées. Elle a été constipée les jours suivants.

23-12-61 : les anneaux de *tænia* continuent à être éliminés. La malade ne désire plus être traitée de son *tænia*.

En conclusion, une dose de MK 360, particulièrement mal tolérée, a été inefficace sur *tænia saginata*.

OBSERVATION XII

Déjà citée au chapitre « Oxyurose ».

OBSERVATION XIV

P... Chrisostomas. 35 ans, 95 kgs.

Cette malade présente un téniasis rebelle depuis 2 ans

Le 15-12-61 : une dose de 4,75 g de MK 360 est administrée.

Tolérance du médicament bonne : ni nausées, ni vomissements, ni vertiges, ni sensations d'ébriété. Le malade mange avec appétit son repas du soir.

3-1-62 : le malade continue à éliminer régulièrement des anneaux de *tænia saginata* tous les jours.

En conclusion, échec du MK 360 qui a pourtant été bien toléré sur *tænia saginata*.

Sur 4 malades revus, on compte 4 échecs.

Action du Thiabendazole dans l'hydatidose

OBSERVATION XXXIII

S... Mohamed. 42 ans, 60 kgs.

Nord-Africain présentant une hydatidose secondaire avec kystes multiples péritonéaux hépatiques et pulmonaires.

Au cours des années 1958, 1959, 1960 et 1961, ce malade a subi 8 interventions à l'Hôpital de Grenoble afin de pratiquer l'ablation d'un certain nombre de vésicules hydatiques péritonéales. Une splénectomie a été aussi pratiquée.

Le malade nous est adressé le 20-3-61 pour l'essai d'un traitement au MK 360.

L'hydatidose est certaine au point de vue clinique. Le foie est énorme, dépassant de 2 à 3 travers de doigts avec une surface dure, lobulée. Les radiographies pulmonaires montrent plusieurs kystes au niveau du sommet gauche. Au point de vue biologique, l'éosinophilie est à 67 % ; l'intra-dermo-réaction à l'antigène de kyste hydatique est positive.

Un premier traitement au MK 360 est fait du 25-3 au 13-4, c'est-à-dire pendant 20 jours, à la dose de 1,80 g par jour, c'est-à-dire 30 mg/kg. Poids du malade à l'arrivée 60,400 kgs.

Ce traitement est particulièrement bien toléré et ne provoque ni nausées, ni vomissements, ni céphalées, ni vertiges. De même, ce médicament n'entraîne aucune perturbation biologique particulière ; il ne modifie pas le taux des éosinophiles puisqu'il est encore à 64 % le 29-3. En particulier, les douleurs abdominales dont se plaignait ce malade ne sont en rien modifiées. Une glycémie faite le 29-3, c'est-à-dire 5 jours après le début du traitement, est à 1 g. Devant l'échec apparent du traitement, celui-ci est suspendu. Il ne sera repris qu'à la date du 9 mai et le malade en recevra jusqu'au 24-4 une dose de 1,80 g par jour, et ceci pendant 16 jours.

Au cours de ce deuxième traitement, il n'y a aucune intolérance particulière mais aussi aucun effet, ni sur la scène fonctionnelle, ni sur le volume des kystes hydatiques, ni sur les signes biologiques.

Une intervention est pratiquée le 24 mai. Après laparotomie, le chirurgien peut retirer une dizaine de petites vésicules. Du liquide des kystes hydatiques et des vésicules ont été adressés au Laboratoire Merck Sharp et Dohme afin de doser le Thianbendazole dans les extraits de kyste hydatique.

Il était en effet intéressant de savoir si ce médicament, du fait de sa structure chimique, pouvait passer à travers la membrane d'un kyste hydatique.

Le 8-6-62, les Laboratoires Merck Sharp et Dohme répondaient que ni dans le liquide kyste hydatique, ni dans la paroi des kystes, il n'y avait trace de Thianbendazole.

En conclusion, cette observation privilégiée permet d'affirmer que le MK 360 :

- 1) n'a aucun effet sur les signes fonctionnels et sur le volume des kystes hydatiques ;

- 2) qu'il ne pénètre pas à l'intérieur des vésicules de kystes hydatiques.

Par contre, cette observation permet d'affirmer que le MK 360, administré au long cours à la dose de 30 mg/kg sur un sujet alité, est bien toléré.

Action du Thiabendazole dans la distomatose hépatique.

Une observation a pu être recueillie (Observation III, oxyurose). Il s'agit d'un petit garçon de 8 ans, polyparasité, où l'administration de deux cures de MK 360 à la dose de 50 mg/kg fut un échec sur la ponte de *Fasciola hepatica*. Rappelons à ce propos que le MK 360 a une action ocytocique et antihelminthique sur la Petite Douve du Mouton. Ceci serait intéressant à vérifier chez l'homme.

CHAPITRE VI

ACTION DU THIABENDAZOLE DANS LES PROTOZOOSSES

Deux observations lyonnaises ont pu être recueillies, concernant l'action du MK 360 sur les protozooses. Il s'agissait d'une lambliaose et d'une infestation à *Entamoeba coli*. Ce furent deux échecs.

L'observation LV (*Entamoeba coli*) est citée dans le chapitre Trichocéphalose.

L'observation II concerne la lambliaose :

Y... Alissa, 24 ans, 65 kgs.

Le 18-11-61, ce sujet Nord-Africain, originaire de Constantine, arrivé en France depuis 4 mois, présente des douleurs abdominales et 4 à 5 selles liquides par jour. L'examen des selles (enrichissement par la méthode de Rivas) montre d'abondants kystes de lamblia.

Une dose de 3,25 g de MK 360 est administrée.

Tolérance du médicament : bonne. Ni nausée, ni vomissement, ni vertige.

Le 25-11-61 : le médicament n'a eu aucun effet sur les troubles fonctionnels. Les selles sont toujours aussi nombreuses et il présente toujours des kystes de lamblia.

Donc, le MK 360 a été sans effet sur une diarrhée à lamblia. Le médicament a été bien toléré chez ce sujet Nord-Africain.

Le Thiabendazole semble donc inactif dans les protozooses. Cependant, Bui-Quoc-Huong et coll. signalent dans l'une de leurs observations la disparition de kystes d'*Entamoeba coli* après administration de la drogue.

QUATRIEME PARTIE

TOLERANCE DU THIABENDAZOLE

Nous envisagerons la tolérance du Thiabendazole au triple point de vue clinique, métabolique et hématologique.

Tolérance clinique du Thiabendazole

I. — LES CONSTATATIONS EFFECTUÉES DANS LE MONDE.

K.H. Franz fait mention des incidents suivants : vertiges, somnolence, nausées et vomissements ; une éruption cutanée généralisée, papuleuse et prurigineuse, apparue trois jours après l'administration du médicament, et ayant duré trois jours, fut constatée chez un enfant qui avait reçu la très forte dose de 131 mg/kg en une seule prise.

Ces incidents ont incommodés 18 des 88 malades traités.

L'auteur remarque que la dose de 30 mg/kg donnée deux jours de suite est mieux tolérée qu'une dose unique égale ou supérieure à 50 mg/kg ; que les malades alités supportent mieux ce traitement que les malades ambulatoires ; et qu'enfin la présentation en émulsion doit être préférée aux capsules, moins bien tolérées.

Bui-Quoc-Huong et coll. ont observé chez leurs malades traités par une dose de 50 mg/kg des réactions telles que nausées et vomissements, céphalées et vertiges, ayant duré un à trois jours. Aucun de ces incidents ne s'est produit avec des doses plus faibles de 25 mg/kg, données en une seule prise ou deux jours de suite.

II. — LES MANIFESTATIONS CLINIQUES D'INTOLÉRANCE CONSTATÉES DANS NOTRE EXPÉRIMENTATION LYONNAISE.

Les incidents, que nous analyserons plus loin, sont fréquents. Sur 59 cures contrôlées, on ne compte que 19 cures non troublées.

Cependant, il existe une grosse différence de tolérance entre la dose unique de 50 mg/kg et celle de 30 mg/kg, répétée plusieurs jours de suite.

TABLEAU XI

EXPÉRIMENTATION CLINIQUE LYONNAISE DU THIABENDAZOLE. TOLÉRANCE CLINIQUE

N°	Parasitose	Dose mg/kg	Durée en j. du tt	Troubles digestifs				Troubles sensoriels								
				Nau- sée	Vomis- sement	Ano- rexie	Frin- gale	Diar- rhée	Cépha- lée	Ver- tige	Ebriété	Insta- bilité	Bour- donne- ment	Lassi- tude		
1	Oxyurose	50	1													
2	Lambliae	50	1													
3	Oxyurose, dis- tomatose, tri- chocéphalose.	50	1									+				
3b	Oxyurose, dis- tomatose, tri- chocéphalose.	50	1									+				
4	Oxyurose	50	1	+												
5	Ankylostomose	50	2	+	+											
6	Oxyurose non revu															
7	Oxyurose	50	1	+	+											
7b	Oxyurose	50	1													
8	Oxyurose	50	1	+												
9	Tœniasis	50	1	+												
10	Ankylostomose	50	1	+												
10b	Ankylostomose	50	1													
11	Tœniasis	50	1	+	+											
12	Tœniasis, oxyurose	50	1	+												
13	Oxyurose	50	1													
14	Tœniasis	50	1													

[illegible]

TABLEAU XI

EXPERIMENTATION CLINIQUE LYONNAISE DU THIABENDAZOLE. TOLERANCE CLINIQUE (fin)

N°	Parasitose	Dose mg/kg	Durée du tt en j.	Troubles digestifs					Troubles sensoriels							
				Nau- sée	Vomis- sement	Ano- rexie	Frin- gale	Diar- rhée	Cépha- lée	Ver- tige	Ebriété	Insta- bilité	Bour- donne- ment	Lassi- tude		
32	Oxyurose non revu															
33	Oxyurose non revu															
34	Oxyurose non revu															
35	Oxyurose															
36	Oxyurose	50	1	+	+	+										
37	Oxyurose	50	1													
38	Oxyurose	50	1		+											
39	Oxyurose	50	1		+	+										
40	Oxyurose non revu	50	1													
41	Oxyurose non revu															
42	Oxyurose	50	1	+												
43	Hydatidose ...	30	20		+											
43b	Hydatidose ...	30	16													
44	Oxyurose	50	1		+											
45	Oxyurose	50	1		+	+										
46	Oxyurose	50	1		+	+										
47	Oxyurose	50	1	+	+	+										
48	Oxyurose	50	1	+	+	+										

[illegible]

TABLEAU XII
FREQUENCE DES INCIDENTS D'INTOLERANCE CLINIQUE EN FONCTION DE LA DOSE

Dose mg/kg	Nombre de cures contrôlées	Cures non troublées	Nau- sée	Vomis- se- ment	Ano- rexie	Frin- gale	Diar- rhée	Cépha- lée	Ver- tige	Ebriété	Insta- bilité	Bour- donne- ment	Lassi- tude
50 1 dose	47	11 23 %	19 40 %	13 27 %	11 23 %	2 4 %	3 6 %	5 10 %	15 32 %	9 20 %	4 8 %	2 4 %	5 10 %
30 2 doses	12	8 66 %	3 25 %	1 8 %	2 16 %	0 0 %	0 0 %	1 8 %	2 16 %	1 8 %	0 0 %	0 0 %	0 0 %
Total ...	59	19 32 %	22 37 %	14 23 %	13 22 %	2 3 %	3 5 %	6 10 %	17 28 %	10 16 %	4 6 %	2 3 %	5 8 %

Sur 47 cures administrées à la dose unique de 50 mg/kg, 11 cures seulement ne furent pas troublées.

Sur 12 cures faites à la dose de 30 mg/kg, on compte 8 cures sans incident.

Les troubles que nous avons observés sont surtout de deux ordres, digestifs et sensoriels.

Les troubles digestifs sont représentés par des nausées, des vomissements, de l'anorexie, de la fringale et de la diarrhée.

Les nausées, complication la plus fréquente, signalée 22 fois, apparaissent rapidement, une demi-heure à trois quarts d'heure après la prise du médicament, et se poursuivent pendant six à huit heures.

Les vomissements (signalés 14 fois) accompagnent ou non les nausées. Ils peuvent être immédiats, et le malade rejette le médicament, ou retardés, deux ou trois heures après la prise médicamenteuse ; ils sont alors alimentaires ou bilieux, parfois incoercibles.

L'anorexie (signalée 13 fois) apparaît dans l'heure qui suit, puis disparaît six à sept heures après la prise médicamenteuse.

Une fringale (signalée 2 fois) peut faire suite à l'anorexie et cède à l'alimentation.

La diarrhée (signalée 3 fois) apparaît cinq à six heures après ou le lendemain et peut persister deux ou trois jours.

Les troubles sensoriels, fréquemment accusés, sont les suivants :

- céphalées (signalées 6 fois) durant quelques heures ;
- vertiges (17 fois) avec sensation gyrotatoire ;
- sensation d'ébriété (10 fois) ;
- instabilité ou chutes (4 fois) ;
- bourdonnement d'oreille ou troubles de la vue (2 fois).

L'ensemble de ces troubles, digestifs ou sensoriels, apparaissent rapidement, une demi-heure après la prise du médicament, et durent cinq à six heures en général. Il est rare qu'ils persistent le lendemain.

Ils incommode fort les malades, empêchant les adultes de conduire leur voiture et les enfants d'aller à l'école.

Enfin, l'un de nos malades a présenté un accident rénal (Observation 60) avec douleurs lombaires, albuminurie, hématurie. présence de sels et pigments biliaires dans les urines. Ces troubles ont disparu en quelques heures sans laisser de séquelles.

Tolérance métabolique

L'observation lyonnaise du malade 43 (hydatidose), qui reçut une première cure de 20 jours, puis une cure de 16 jours de MK 360, à la dose de 30 mg/kg/jour, a fait l'objet d'un certain nombre de dosages biologiques.

La plupart se sont montrés normaux et sans variation pendant la prise médicamenteuse, en particulier la réserve alcaline, les ions Na, Cl, K, le taux de l'urée, du cholestérol, de la prothrombine, du fibrinogène, des protéines, de la sérum-albumine et des sérum-globulines.

Par contre, l'attention a été attirée sur les variations du taux de la glycémie. Normal au 5^e jour de la première cure, il fut trouvé abaissé à 0,50 g/l au 17^e jour de la seconde cure.

Une hypoglycémie fut également constatée dans les observations 53 et 55. Dans ces deux cas, le MK 360 avait été donné plusieurs jours de suite.

Cependant, une telle anomalie ne fut pas retrouvée dans les observations 58, 59 et 60, où de nombreuses glycémies furent pratiquées dans les heures et les jours qui suivirent le traitement. Il s'agissait de doses uniques de 50 mg/kg.

Rappelons que cette tendance à l'hypoglycémie avait été constatée dans l'expérimentation animale, au cours des études de toxicité chronique. Peut-être était-elle due à l'inanition provoquée par les fortes doses employés.

Il se peut que certains troubles cliniques, en particulier les troubles sensoriels et la fringale, soient en relation avec cette hypoglycémie (Professeur agrégé Garin). Cependant, les trois cas où fut constatée une hypoglycémie n'ont présenté aucun malaise patent.

Par ailleurs, dans l'observation 61, nous n'avons pas constaté d'élévation du taux des phosphatases alcalines.

Enfin, aucune anomalie métabolique n'est signalée dans les publications parues dans la littérature, qui toutes s'accordent

pour constater l'absence de retentissement du médicament sur les constantes sanguines et urinaires.

Tolérance hématologique

Les examens hématologiques pratiqués avant, puis après le traitement, sont impuissants à démontrer une variation pathologique du nombre des hématies, du taux de l'hémoglobine, du nombre des leucocytes et de la formule leucocytaire.

Ceci est constaté dans les observations étrangères, ainsi que chez 27 malades lyonnais.

Conclusion

Comme le laissait prévoir l'expérimentation animale, le Thia-béndazole n'est pas dangereux pour l'homme.

Malheureusement, de petits ennuis fort gênants pour l'usager sont fréquemment constatés.

Certaines précautions semblent les minimiser :

— emploi du MK 360 sous sa forme suspension, en doses faibles de 30 mg/kg, par jour, répétées plusieurs jours de suite ;

— repos dans les heures suivant la prise médicamenteuse ;

— restriction de l'alimentation jusqu'au soir.

TABLEAU XIII

VARIATIONS DU TAUX DE LA GLYCEMIE CHEZ TROIS MALADES
TRAITES PAR DES DOSES DE 30 MG/KG
REPETEES PLUSIEURS JOURS DE SUITE

Dates	Observation 43		Observation 53		Observation 55	
	M K 360	Glycémie	M K 360	Glycémie	M K 360	Glycémie
J0				1,06		0,93
J1	+		+		+	
J2	+		+		+	
J3	+		+		+	0,84
J4	+		+		+	0,65
J5	+	1,00		0,98	+	0,64
J6	+			0,88		0,85
J7	+			0,76		
2° cure :						
J1 à J16 . .	+					
J17		0,50				

TABLEAU XIV

MESURE DU TAUX DE LA GLYCEMIE CHEZ TROIS MALADES
TRAITES PAR UNE DOSE UNIQUE DE 50 MG/KG DE MK 360

Date	Observation 58	Observation 59	Observation 60
J0 : 7 h.	0,80	0,70	0,83
12 h.	0,87	0,75	0,86
J1 : 7 h.	0,76	0,65	0,84
12 h.	0,78	0,80	0,98
16 h.	0,89	0,92	
J2	0,97	0,70	0,86
J3	1,04	0,70	
J8		0,80	
J16		0,80	0,88
J23	1,04		

LES INDICATIONS DU THIABENDAZOLE

Il est encore prématuré de porter un jugement définitif sur la valeur du Thiabendazole. Un bilan est cependant nécessaire, et de la confrontation des résultats obtenus par ce nouveau traitement avec les thérapeutiques déjà utilisées, pourront se dégager les indications principales.

I. — Les helminthiases à vers ronds

A. — *L'anguillulose.*

À l'heure actuelle, aucune thérapeutique ne donne satisfaction. La Dithiazanine demande l'emploi de doses multiples et n'est pas toujours efficace. D'après San Juan, sur 73 anguilluloses traitées par la Dithiazanine, une première fois par des doses de 300 à 600 mg/jour pendant 14 à 21 jours, il y eut 62 échecs. La répétition des cures (2 ou plus) amena 91 % de succès.

Wagner obtint 26 guérisons sur 34 anguilluloses avec le Pamoate de pyrvinium.

Par contre, les résultats obtenus par le MK 360 sont excellents. K.H. Franz obtient 83 guérisons sur 88 malades, soit 95 % de succès. Les contrôles sont rigoureux, puisque les guérisons sont prouvées sur au moins cinq examens de selles consécutifs. L'efficacité varie en fonction de la posologie :

- Dose unique de 38 à 48 mg/kg :
6 guérisons sur 11 cas, soit 54 %.
- Dose unique de 50 à 153 mg/kg :
49 guérisons sur 51 cas, soit 96 %.
- Dose quotidienne de 25 à 36,7 mg/kg
deux jours de suite : 28 guérisons sur 28 cas, soit 100 %.

Notre expérimentation lyonnaise amène 5 guérisons sur 6 malades (et 7 cures).

Le MK 360 est ainsi une excellente thérapeutique de l'anguillulose. La dose de 30 mg/kg donnée au moins deux jours de suite semble être la meilleure posologie à appliquer.

Si cette posologie est nécessaire, nous ne savons pas si elle est suffisante pour assurer une efficacité absolue. Peut-être serait-il intéressant de renouveler la cure après un laps de temps qui reste à déterminer en fonction du cycle du parasite. Notre expérimentation ne peut nous donner d'indication sur ces points, un échec ayant été constaté au 16^e jour, l'autre au 9^e mois.

B. — *L'oxyurose.*

Les résultats actuellement connus proviennent tous de Lyon et concernent un nombre important de malades : 39, qui ont reçu 47 cures.

Toutes les cures ont été effectuées à la dose unique de 50 mg/kg.

Le pourcentage de guérisons certaines sur 26 malades contrôlés est de 46 %.

Beaucoup de cures furent mal tolérées à cette dose de 50 mg/kg.

L'oxyuricide le plus récent, le Pamoate de pyrvinium, administré en dose unique répétée deux fois à huit jours d'intervalle, très bien toléré, assure environ 96 % de guérisons (Thèse Maka, Lyon, 1963). Cet « oxyuricide-miracle » (Garin) laisse peu de chance au MK 360, moins efficace et mal toléré dans les conditions de notre expérimentation.

C. — *L'ankylostomose.*

Le traitement actuel de l'ankylostomose est dominé par le tétrachloréthylène (Brumpt : 85 % de guérisons et bonne tolérance) et plus récemment par l'hydroxynaphtoate de béphénium. Ce dernier assure un pourcentage de guérisons important allant de 78,8 % (Abdallah et Saïf) à 92 % (Iwata).

Le MK 360 donne à Bui-Quoc-Huong et coll. 85 % de guérisons.

Notre expérimentation lyonnaise a vu la guérison de 5 malades sur 6. Ce résultat fut cependant difficile à obtenir, puisqu'il fallut répéter les cures (7 échecs sur 12 cures) et employer des cures étalées : 30 mg/kg pendant 4 à 6 jours. Le MK 360 nous semble donc moins intéressant que le béphénium, facile à manier, bien toléré, plus efficace.

D. — *La trichocéphalose.*

Compte tenu des résultats que donne la dithiazanine (Swartzwelder : 100 % de succès), le MK 360, en doses uniques ou répétées, est peu efficace : une guérison obtenue à Lyon sur 7 malades et 11 cures.

E. — *L'ascaridiose.*

Le MK 360 n'a pas été essayé à Lyon dans cette helminthiase, qui par ailleurs répond déjà à un traitement efficace.

F. — *La trichinose.*

À notre connaissance, aucun cas humain n'a encore bénéficié de la nouvelle thérapeutique. Il est permis d'espérer que le MK 360 soit efficace sur la trichinose humaine, de la même façon qu'il l'est sur la trichinose expérimentale du Porc. Rappelons que le MK 360 est retrouvé dans le muscle, à la concentration de 2 gammas par gramme de tissus à la 6^e heure, et qu'on en trouve des traces jusqu'au 16^e jour.

II. — Les helminthiases à vers plats

Bien qu'il soit actif contre certains Trématodes et Cestodes des animaux domestiques, le MK 360 s'est montré dépourvu de toute action dans l'expérimentation lyonnaise concernant 4 téniasis, 1 hydatidose et 1 distomatose. Cependant, sur la Petite Douve du Mouton, le MK 360 est ocytocyque et antihelminthique.

III. — Les protozooses

Le MK 360 est sans action.

Conclusion.

L'indication essentielle du Thiabendazole est la strongyloïdose, pour les raisons suivantes :

- insuffisance des thérapeutiques actuellement proposées ;
- efficacité avoisinant 100 % (95 %) ;
- grande maniabilité de ce médicament.

La posologie nécessaire est de 30 mg/kg répétée deux jours de suite. Le médicament est absorbé le matin à jeun dans un demi-verre d'eau. Jusqu'au repas du soir, le patient devra restreindre son alimentation et son activité.

Une deuxième indication importante peut être la trichinose. Cette action rendue possible par la présence de MK 360 dans le muscle, vérifiée sur la trichinose expérimentale du Porc, n'a pas encore été étudiée chez l'homme.

CONCLUSIONS

I. — Le Thiabendazole, ou MK 360, est un nouvel antihelminthique, dérivé de l'imidazole.

Administré par voie orale, il est absorbé au niveau de l'intestin passe dans le sang où sa concentration est maximum vers la 8^e heure, subit la glycuconjugaison avant d'être éliminé par le rein principalement. Cette élimination est très lente : si 90 % de la dose ingérée est excrétée dans les quatre premiers jours, des traces de MK 360 sont encore présentes dans le sang jusqu'au 7^e jour, et dans les tissus jusqu'au 16^e jour.

Son mode d'action est inconnu.

L'expérimentation animale lui découvrit un champ d'action très vaste vis-à-vis des Helminthes dont il atteint toutes les classes ; le maximum d'efficacité s'exerce à l'encontre des Nématodes, et plus spécialement des Strongles.

Les études de toxicité chez l'animal mettent en évidence l'inocuité du MK 360.

2. — Les essais cliniques parus dans la littérature mettent en évidence l'efficacité du Thiabendazole sur l'anguillulose (83 guérisons sur 88 malades, soit 95 % de succès), sur l'ankylostomose (85 % de succès) et l'ascaridiose (80 % de succès).

3. — Dans l'expérimentation lyonnaise, qui a passé en revue une gamme très étendue de parasites, le MK 360 s'est révélé inefficace contre les protozooses et les helminthiases à vers plats. Il fut trouvé efficace contre les vers ronds, mais à des degrés divers. Excellent dans l'anguillulose (5 guérisons sur 7 cures), il est bon dans l'oxyurose et l'ankylostomose et médiocre dans la trichocéphalose.

4. — L'expérimentation lyonnaise montre l'existence de fréquents incidents d'intolérance, surtout constatés avec l'emploi

de la dose de 50 mg/kg. La dose de 30 mg/kg diminue considérablement leur fréquence, quelle que soit la durée de la cure.

Les incidents les plus fréquemment rencontrés sont des nausées (37 % des cures), des vomissements (22 % des cures), de l'anorexie (22%), des vertiges (28 %) et une sensation d'ébriété (16 %).

5. — Replacé dans l'ensemble de l'arsenal thérapeutique, le MK 360, nouvel antihelminthique, présente une indication majeure : la strongyloïdose, où le maximum d'efficacité joint au minimum d'effets secondaires est assuré par l'emploi d'une dose de 30 mg/kg, répétée deux jours de suite.

C'est la première fois qu'un médicament s'avère aussi efficace dans la strongyloïdose.

Vu :
Le Doyen,
J. F. CIER.

Vu :
Le Président de la Thèse,
Professeur J. COUDERT.

Vu et permis d'imprimer : Lyon, le 25 Novembre 1963.

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,
P. LOUIS

BIBLIOGRAPHIE

- ALLEN P.H., PARK S.E., AMES E.R., ZEISSIG A. and GREEN D.F. — Preliminary report on Thiabendazole in cattle. *Jour. Animal Science*, 1962, 21, 1038.
- AMES E.R., CAMPBELL W.C., CSBB W.R., CUCKLER A.C., EGERGSN J.R., GRAESSLE O.E., OTT W.H., SILBER R.H., STERK H.C., TOCCO D.J., WASKO F.V., ROSENBLUM C. — Thiabendazole (MK 360): Preclinical evaluation. *Communication personnelle du Laboratoire Merck, Sharp et Dohme*.
- ANDERSON G.C., AMES E.R., WELCH J.A., CUNNINGHAM C.J., OLSON N.O. — Anthelmintic efficacy of Thiabendazole. *Feerstufts U.S.A.*, 1962, 34, 26-28.
- BAILEY W.S., DIAMOND E.R., WALKER D.F. — Observations sur l'emploi du Thiabendazole chez les moutons et les bovins. *J. Parasitology*, 1961, 47, 40-41.
- BELL R.R., GALVIN T.J., TURK R.D. — Anthelmintics for ruminants. VI. Thiabendazole. *American Journal of Veterinary Research*, 1962, 23, 195-200.
- BROWN H.D., MATZUK A.R., ILVES I.R., PETERSON L.H., HARRIS S.A., SARETT L.H., EGERTON J.R., YAKSTIS J.J., CAMPBELL W.C. and CUCKLER A.C. — Antiparasitic drugs. V. 2-(5'-thiazolyl)-benzimidazole, a new anthelmintic. *Journal Am. Chem. Soc.*, 1961, 83, 1764-1765.
- BUI-QUOC-HUNG, N.P. BUU-HOI, TRAN-LU-Y, THAN NHIEP, NGUYEN-VAN-DICH et VU-DINH-MINH. — Activité helminthique du 2-(4'-thiazolyl)-benzimidazole chez l'homme. *Chemiotherapia*, 1962, vol. 5, n° 5-6, 325-331.
- CAMPBELL W.C. and CUCKLER A.C. — Effect of Thiabendazole upon experimental trichinosis in Swine. *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.*, 1962, vol. 110, n° 1, 124-128. Cité dans *Tropical Disease Bulletin*, 1962, vol. 59, n° 11, 1092.
- CUCKLER A.C. — Thiabendazole, a new broad spectrum anthelmintic. *J. Parasitol.*, 1961, 47, 36-37.
- DRUDGE J.H., SZANTO J., WYANT Z.N. and ELAM G. — Critical tests on Thiabendazole (MK 360) against parasites of the horse. *J. Parasitol.*, 1962, 48, 28.
- EGERTON J.R., CUCKLER A.C., AMES E.R., BRAMEL R.G., GRIGHTENBACK G.E., WASHKO F.V. — Anthelmintic effect of Thiabendazole on intestinal nematodes in horses. *J. Parasitol.*, 1962, 48, 29.

- FRANZ K.H. — Clinical trials with Thiabendazole against human strongyloidiasis. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 1963, vol. 12, n° 2.
- GORDON H.McI. — Thiabendazole : a highly effective anthelmintic for sheep. *Nature*, 1961, 191, 1409-1410.
- GORDON H.Mc. — Recent advances in anthelmintics for use in sheep. Opening of discussion. *The Australian Veterinary Journal*, 1962, 170-176.
- GUILHON J. — Propriétés antihelminthiques d'un dérivé de l'imidazole. *Bull. Acad. Vét.*, 1962, XXX, 49-54.
- GUILHON J. — Action d'un dérivé de l'imidazole sur la petite douve. *Bull. Acad. Vét.*, 1962, XXXV, 271-274.
- HEBDEN S.P. — The anthelmintic activity of Thiabendazole (MK 360). *Australian Vet. J.*, 1961, 37, 264-269.
- IWATA S., UEDA G., ARAKI T., TAKI K., KAGEYAMA T. — Treatment of ancylostomiasis with bephenium salts in Japan. *Am. J. Trop. Med. and Hyg.*, 1962, jan. v. 65 n° 1.
- MAKA Gontran. — Un oxyuricide des temps modernes : le pamoate (embonate) de pyrvinium. *Thèse Lyon*, 1963.
- MULLER G.L. — Helminth research in South Africa. IV. Field trials on Thiabendazole (MK 360) as an anthelmintic for sheep ; with a note on the assessment of diagnostic methods. *J. South African Vet. Med. Assoc.*, 1961, 32, 175-180.
- REINECKE R.K., ROSSITER L.W. — Anthelmintic trials with Thiabendazole. *Jour. S. Afr. Vet. Med. Ass.*, 1962, 33, 193-199.
- SAIF M., ABDALLAH A. — The efficacy of single dose treatment of ancylostomiasis with bephenium hydroxynaphtoate. *Am. J. Trop. Med. and Hyg.*, 1963, Fev. V. 66, n° 2, 45-47.
- WAGNER E.D. — Pyrvinium pamoate in the treatment of strongyloidiasis. Comparative study in 156 cases. *Trop. Dis. Bull.*, 1963, v. 60, n° 9, 862-863.
- SWARTZWELDER R., LAMPERT J.H., MILLER R.W., SAPPENFIELD W.W., FRYE S.H., ABADIE COCO L.J. — Therapy of trichuriasis and ascariasis with dithiazanine. *Am. J. Trop. Med. and Hyg.*, 1958, v. 7, May, n° 3, 329-333.
- FURK R.D., WECKERT B.W. and BELL R.R. — Observations on Thiabendazole as an equine anthelmintic. *J.A.V.M.A.*, 1962, 141, 240.
- WAGNER E.M. — Pyrvinium pamoate in the treatment of strongyloidiasis. *Am. J. Trop. Med. and Hyg.*, 1963, Jan., v. 12, n° 1, 60-61.

TABLE DES MATIERES

Introduction	13
<i>Première partie.</i> — L'étape pré-clinique	15
Données physico-chimiques	17
Métabolisme	19
Expérimentation animale	21
Toxicité du Thiabendazole chez l'animal	27
<i>Deuxième partie.</i> — Expérimentation clinique du Thiabendazole dans la littérature mondiale	31
<i>Troisième partie.</i> — L'expérimentation clinique lyonnaise -	
Nos observations	37
Généralités	39
CHAPITRE I. — Expérimentation du Thiabendazole dans l'oxyurose humaine	41
Observations	42
Action du Thiabendazole sur l'oxyurose humaine - Résultats de l'expérimentation lyonnaise	61
CHAPITRE II. — Expérimentation du Thiabendazole dans l'anguillulose humaine	65
CHAPITRE III. — Expérimentation du Thiabendazole dans l'ankylostome humaine	79
CHAPITRE IV. — Expérimentation du Thiabendazole dans la trichocéphalose humaine	89
CHAPITRE V. — Expérimentation du Thiabendazole dans les helminthiases à vers plats	93

CHAPITRE VI. — Action du Thiabendazole dans les proto- zooses	97
<i>Quatrième partie.</i> — Tolérance du Thiabendazole	99
Les indications du Thiabendazole	111
Conclusions	115
Bibliographie	117

